

Aus der Klinik für Innere Medizin
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. A. Neubauer
Schwerpunkt für Pneumologie
Leiter: Prof. Dr. C. Vogelmeier
des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg

in Zusammenarbeit mit dem Universitätsklinikum Gießen und Marburg,
Standort Marburg

Prävalenz des Komplexen Schlafapnoesyndroms

Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Humanmedizin
dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg
vorgelegt von

Sandra Leistner
aus Frankfurt am Main

Marburg, 2009

Angenommen vom Fachbereich Medizin
der Philipps-Universität Marburg am: 06.08.2009
Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs.
Dekan: Prof. Dr. Matthias Rothmund
Referent: Prof. Dr. Heinrich Becker
Korreferent: Prof. Dr. R. Schulz

*Meine Gedanken sind
nicht eure Gedanken,
und eure Wege sind
nicht meine Wege,
spricht der Herr,
sondern soviel der
Himmel höher ist als
die Erde, so sind auch
meine Wege höher als
eure Wege und meine
Gedanken höher als
eure Gedanken.*

Jesaja 55, 8-9

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	PHYSIOLOGIE	1
1.1.1	Atmungsregulation	1
1.1.2	Schlaf	2
1.1.3	Veränderungen der Atmung im Schlaf	3
1.2	SCHLAFBEZOGENE ATMUNGSSTÖRUNGEN (SBAS)	4
1.2.1	Historischer Überblick der Syndrome und Klassifikationen	8
1.2.2	Obstruktives Schlafapnoesyndrom (OSAS)	10
1.2.3	Zentrales Schlafapnoesyndrom (CSAS)	13
1.3	THERAPIE SCHLAFBEZOGENER ATMUNGSSTÖRUNGEN	16
1.3.1	Nasal Continuous Positive Airway-Pressure (nCPAP)	17
1.4	KOMPLEXES SCHLAFAPNOESYNDROM (COMPSAS)	18
1.5	FRAGESTELLUNG	23
2	Material und Methoden	25
2.1	STUDIENDESIGN	25
2.1.1	Ein- und Ausschlusskriterien	25
2.1.2	Studienablauf	25
2.2	POLYSOMNOGRAPHIE UND DATENAUFZEICHNUNG	26
2.3	DATENAUSWERTUNG	27
2.4	STATISTISCHE AUSWERTUNG	29
3	Ergebnisse	30
3.1	KOLLEKTIVBESCHREIBUNG	30
3.1.1	Gesamtkollektiv	30
3.1.2	Patienten mit OSAS und nCPAP-Therapie (Studienkollektiv)	32
3.2	PRÄVALENZ	34
3.3	VERGLEICH DER KOLLEKTIVE MIT UND OHNE COMPSAS	35
3.3.1	Anthropometrische und klinische Daten	35
3.3.2	Atmungsparameter	36
3.3.3	Schlaf	38

3.4	CPAP-KONTROLLE NACH 3 MONATEN	40
3.4.1	<i>Kollektive</i>	40
3.4.2	<i>Vergleich der Kollektive mit und ohne CompSAS nach 3 Monaten</i>	43
3.5	STABILITÄT DES COMPSAS IM THERAPIEVERLAUF	46
3.6	DER ZENTRALE APNOE-INDEX IM VERGLEICH	48
4	Diskussion	50
4.1	DISKUSSION VON MATERIAL UND METHODEN	50
4.2	DISKUSSION DER ERGEBNISSE	51
5	Zusammenfassung	60
6	Anhang	62
6.1	KOLLEKTIVBESCHREIBUNG DER 698 PATIENTEN MIT NCPAP-THERAPIE UND VORHANDENEN POLYSOMNOGRAPHIEN AUS DIAGNOSTIKNACHT UND THERAPIEKONTROLLE	62
6.2	ABBILDUNGS- UND TABELLENVERZEICHNIS	64
6.3	LITERATURVERZEICHNIS	66
6.4	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	73
6.5	CURRICULUM VITAE	74
6.6	VERZEICHNIS DER AKADEMISCHEN LEHRER	75
6.7	DANKSAGUNG	76
6.8	EHRENWÖRTLICHE ERKLÄRUNG	77

1 Einleitung

Schlaf und Atmung stehen in einem komplexen Zusammenhang. Schlafbezogene Atmungsstörungen sind die Folge einer gestörten Interaktion zwischen Schlaf und Atmung.

Dabei spielen mechanische Veränderungen des respiratorischen Systems und Störungen der zentralen Regulation der Atmung im Schlaf eine Rolle.

Die klinische sowie auch die wissenschaftliche Beschäftigung mit schlafbezogenen Atmungsstörungen ist ein relativ junges Feld. Die hohe Prävalenz und die mit ihnen verbundenen schwerwiegenden Folgeerkrankungen machen sie zu einem wichtigen Krankheitsbild. Die Forschung liefert fortwährend neue Erkenntnisse über pathophysiologische Zusammenhänge und Therapieformen, die wiederum neue Fragen aufwerfen. Ein Beispiel hierfür ist das Komplexe Schlafapnoesyndrom, eine unter normalerweise erfolgreicher Therapie persistierende Form der schlafbezogenen Atmungsstörungen.

Im Folgenden werden kurz die wichtigsten physiologischen und pathophysiologischen Grundlagen zu Schlaf und Atmung und deren gegenseitige Beeinflussung dargestellt, sowie ein kurzer Überblick über die verschiedenen Formen schlafbezogener Atmungsstörungen gegeben. Ziel dieser Arbeit ist es, die Prävalenz des Komplexen Schlafapnoesyndroms an einer großen Patientengruppe zu ermitteln und diese Patienten anhand von demographischen und klinischen Merkmalen näher zu charakterisieren.

1.1 Physiologie

1.1.1 Atmungsregulation

Ein basaler Atmungsrythmus wird von Neuronengruppen in der Medulla oblongata generiert. Diese werden als Atmungszentrum bezeichnet. Durch komplexe Verschaltung entsteht eine rhythmische Aktivität, die durch andere Einflüsse (Atemreize) von höheren Hirnzentren oder aus der Körperperipherie modifiziert wird. So kann eine Anpassung der Atmung an die Stoffwechselbedürfnisse des Organismus gewährleistet werden.

Zahlreiche Feedback-Mechanismen, wie z.B. Chemorezeptoren, intrapulmonale Rezeptoren und Afferenzen der Atmungsmuskulatur halten den Sauerstoff- und Kohlendioxidgehalt des Blutes in einem engen Grenzbereich.

Die chemische Atmungsregulation spielt bei der Entstehung schlafbezogener Atmungsstörungen eine große Rolle. Die alveoläre Ventilation beeinflusst die Werte für paO_2 , paCO_2 und pH. Umgekehrt bewirkt eine Veränderung dieser Werte eine Veränderung der Ventilation. Dieser Regelkreis wird durch periphere und zentrale Chemorezeptoren gesteuert, die auf Veränderungen des paO_2 und paCO_2 reagieren [Scheid 2001].

Die Chemosensitivität kann individuell stark variieren. Eine sehr hohe, bzw. ausgesprochen schwache Sensitivität der Chemorezeptoren birgt das Risiko einer Instabilität dieser Feedbackschleifen im Schlaf. Beispielsweise führt eine Erhöhung des paCO_2 bei einem Menschen mit hoher Chemosensitivität schnell zu einer Hyperventilation, wodurch der paCO_2 leicht unter bei Normalatmung bestehende Werte abfällt, was dann wiederum zur Hypoventilation und Apnoe, bei Abfall unter die so genannte Apnoe-Schwelle, führt. Ähnlich tritt auch durch eine verzögerte Antwort auf chemische Atemreize, wie z.B. bei Patienten mit reduziertem kardialen Auswurfvolumen, eine verlängerte Hyperventilation auf, welche die Atmungsregulation aus dem Gleichgewicht bringt und zu Blutgasschwankungen führt [Eckert 2007].

1.1.2 Schlaf

Schlaf ist nicht als passiver Zustand des Gehirns anzusehen, sondern stellt einen aktiven, dynamischen Prozess dar, bei dem es zu charakteristischen Veränderungen von Hirnströmen und autonomer Körperfunktionen kommt.

Anhand von spezifischen EEG-Mustern können fünf Schlafstadien unterschieden werden. Der Non-REM-Schlaf (Non-Rapid-Eye-Movement = nREM) wird in die Stadien 1/2 (Leichtschlaf), mit Synchronisation der EEG-Wellen, und 3/4 (Tiefschlaf), mit weiterem Anstieg der EEG-Amplitude und gleichzeitiger Abnahme der Frequenz, unterteilt. Der REM-Schlaf (Rapid-Eye-Movement) ist durch die typisch auftretenden schnellen Augenbewegungen und eine Desynchronisation im EEG charakterisiert. Außerdem kommt es zu einer Variabilität von Atmung, Herzfrequenz und Blutdruck, sowie einer maximalen Reduktion des Muskeltonus (Atonie) der willkürlich beeinflussbaren Skelettmuskulatur mit Ausnahme der Augen- und Atemmuskulatur.

Diese Schlafstadien werden pro Nacht in zyklischer Abfolge etwa 5-7mal durchlaufen, wobei ein Zyklus mit Leichtschlaf beginnt, sich in den Tiefschlaf fortsetzt und mit dem REM-Schlaf abgeschlossen wird [Pape 2001]. Abbildung 1 stellt ein so genanntes Hypnogramm dar und illustriert die Abfolge der Schlafstadien während einer Nacht.

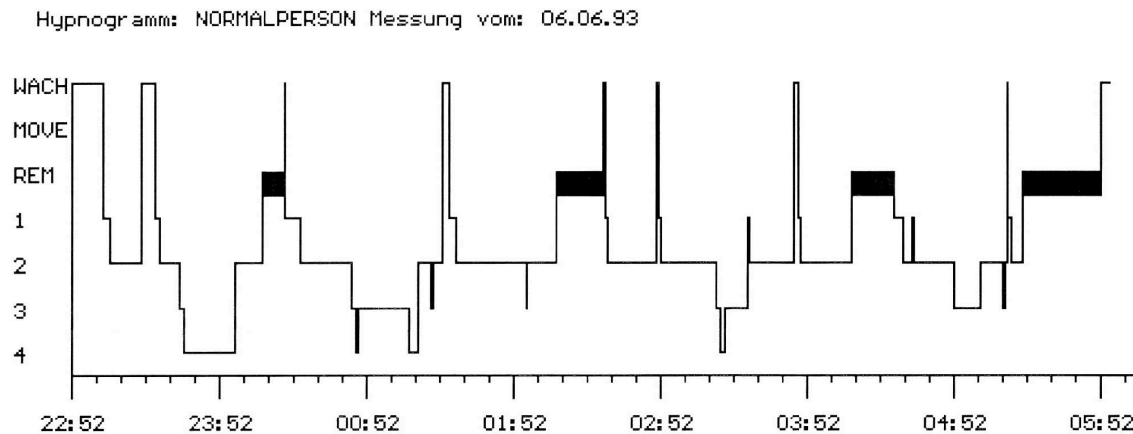


Abbildung 1: Hypnogramm einer Normalperson: Abfolge der Schlafstadien während einer Nacht.

1.1.3 Veränderungen der Atmung im Schlaf

Der Atemantrieb, die Atmungsregulation und der Muskeltonus verändern sich vom Wachzustand zum Schlaf und zeigen schlafstadienspezifische Unterschiede.

Beim Übergang vom Wachzustand in den Schlaf fallen die willkürlichen Atmungsstimuli aus. Zusätzlich kommt es zu einer Downregulation des Atmungsregulationssystems und einer Abnahme des Muskeltonus der pharyngealen Muskulatur verbunden mit einer Zunahme des Widerstands in den oberen Atemwegen. Dies führt zu einer Reduktion der Ventilation. Das Atemzugvolumen nimmt ab und führt damit zu einem leicht erhöhten paCO_2 [Naifeh 1981, Douglas 1982a, Colrain 1990].

Auch die Chemosensibilität verringert sich. Hierdurch kommt es auch bei Gesunden beim Übergang vom Wachzustand in den Schlaf zu unregelmäßigen Atemzügen, schnell wechselnden Atemfrequenzen und periodischen Atmungsmustern [Eckert 2007].

Die Atemantwort auf hypoxische und hyperkapnische Reize ist im nREM-Schlaf und mehr noch im REM-Schlaf signifikant reduziert [Berthon-Jones 1982, Douglas 1982b, Berthon-Jones 1984].

Während im Wachzustand willkürliche Einflüsse auch bei starkem paCO_2 -Abfall eine Apnoe verhindern, wird die Atmung im Schlaf durch paCO_2 entscheidend angetrieben [Meza 1998a]. Fällt der paCO_2 unter einen kritischen Wert, genannt Apnoe-Schwelle, fehlt der Impuls und die Atmung setzt aus. Die Apnoe-Schwelle liegt normalerweise 2-6 mmHg unter dem eukapnischen paCO_2 -Wert des Schlafzustands. Dies entspricht typischerweise dem eukapnischen pCO_2 -Wert des Wachzustands oder liegt unwesentlich darunter [Meza 1998b].

Die Differenz zwischen paCO_2 unter Eupnoe und der Apnoe-Schwelle wird als CO_2 -Reserve bezeichnet. Die CO_2 -Reserve wird durch jegliche den paCO_2 beeinflussende Faktoren, die Veränderungen der Atemantwort und die Apnoe-Schwelle beeinflusst und spielt eine Schlüsselrolle bei der Genese einer instabilen Atmung im Schlaf [Dempsey 2004].

Im Tiefschlaf kommt es zu einer weiteren Abnahme der Atemamplitude und Atemfrequenz. Es zeigt sich hierbei ein sehr regelmäßiges Atemmuster. Gleichzeitig werden auch die Arousalmechanismen auf Blutgasveränderungen, insbes. steigenden paCO_2 , und erhöhten Atemwegswiderstand unempfindlicher [Berthon-Jones 1982, Berthon-Jones 1984, Gugger 1993].

Auch die Kontrolle der pharyngealen Muskeln verändert sich im Schlaf. Die dilatierende pharyngeale Muskulatur hält im Wachzustand die oberen Atemwege offen und wirkt bei Inspiration dem entstehenden Unterdruck entgegen, so dass diese nicht kollabieren. Diese Muskeln werden durch verschiedene Faktoren beeinflusst. Mechanorezeptoren im Larynx, die durch den Unterdruck aktiviert werden, passen die Aktivität den Druckverhältnissen an. Außerdem haben Afferenzen aus dem Atmungszentrum und Neurone aus dem Schlaf-Wachzentrum Einfluss auf den Muskeltonus. Der Muskeltonus ist im Schlaf vermindert, der Reflex auf den negativen Druck ist vor allem im REM-Schlaf, aber auch im nREM-Schlaf vermindert und auch der Input von Neuronen aus dem Atmungszentrum sinkt [White 2005].

1.2 Schlafbezogene Atmungsstörungen (SBAS)

Schlafbezogene Atmungsstörungen (SBAS) sind eine in der allgemeinen Bevölkerung weit verbreitete Störung, die durch repetitive Atemstillstände, Reduktion des Atemflusses oder andere Abnormitäten des Atemmusters während des Schlafes

gekennzeichnet sind. Kommen Symptome am Tage, wie Tagesmüdigkeit oder Konzentrationsstörungen hinzu, spricht man vom Schlafapnoe-Syndrom.

Die American Academy of Sleep Medicine Task Force (AASM) unterscheidet obstruktive Apnoen, die durch einen Verschluss der oberen Atemwege zu Stande kommen und durch fortgeführte Atemanstrengung bei Sistieren der Ventilation gekennzeichnet sind (Abbildung 2). Daneben treten zentrale Apnoen auf, die durch Atemstillstände bei gleichzeitig ausbleibender Atemanstrengung charakterisiert sind (Abbildung 3). Hypopnoen sind definiert als Ereignisse mit Reduktion der Atembewegung bzw. des Luftflusses um 30 % für mindestens 10 Sekunden und ≥ 4 % Sauerstoffentsättigung. Oft kann man auch Apnoen mit einem zentralen und einem obstruktiven Anteil beobachten. Diese werden als gemischte Apnoen bezeichnet (Abbildung 4). [Kushida 2005] Tabelle 1 und 2 geben eine Übersicht über die Atmungsstörungen im Schlaf.

Tabelle 1: Definitionen der obstruktiven und zentralen Ereignisse im Schlaf nach AASM

Obstruktive Apnoe	Sistieren des Luftflusses an der Nase für mindestens 10 sec. bei fortgeführter Atemanstrengung.
Zentrale Apnoe	Sistieren des Luftflusses an der Nase für mindestens 10 sec. Bei gleichzeitig ausbleibender Atemarbeit.
Gemischte Apnoe	Sistieren des Luftflusses für mindestens 10 sec., beginnend mit einer zentralen Komponente, jedoch im Verlauf zunehmende Atemanstrengung bei ausbleibendem Luftfluss.
Hypopnoe	Abnahme der Atembewegungen oder des Luftflusses an der Nase unter 30 % der Normalatmung für mindestens 10 sec. und Sauerstoffentsättigung ≥ 4 %.
RERA Respiratory effort-related arousal	Atemsequenz, die durch ansteigende Atemarbeit und Arousal gekennzeichnet ist, jedoch nicht die Kriterien für Apnoe/Hypopnoe erfüllt., definiert durch den Abfall des ösophagealen Drucks für mindestens 10 sec., terminiert durch einen plötzlichen Wiederanstieg des Drucks oder ein Arousal .

Daraus ergeben sich folgende Indizes, durch die der Schweregrad der Schlafapnoe beschrieben werden kann:

Tabelle 2: Indizes zur Beschreibung des Schweregrades von SBAS

Apnoe-Index	AI	Anzahl der Apnoen pro Stunde
Obstruktiver Apnoe-Index	OAI	Anzahl der obstruktiven Apnoen pro Stunde
Zentraler Apnoe-Index	CAI	Anzahl der zentralen Apnoen pro Stunde
Hypopnoe-Index	HI	Anzahl der Hypopnoen pro Stunde
Apnoe-Hypopnoe-Index	AHI	Anzahl der Apnoen und Hypopnoen pro Stunde
Respiratory-Disturbance-Index	RDI	Anzahl der Apnoen, Hypopnoen und RERAs pro Stunde

Die folgenden Abbildungen 2-4 zeigen Registrierbeispiele der verschiedenen Apnoeformen.

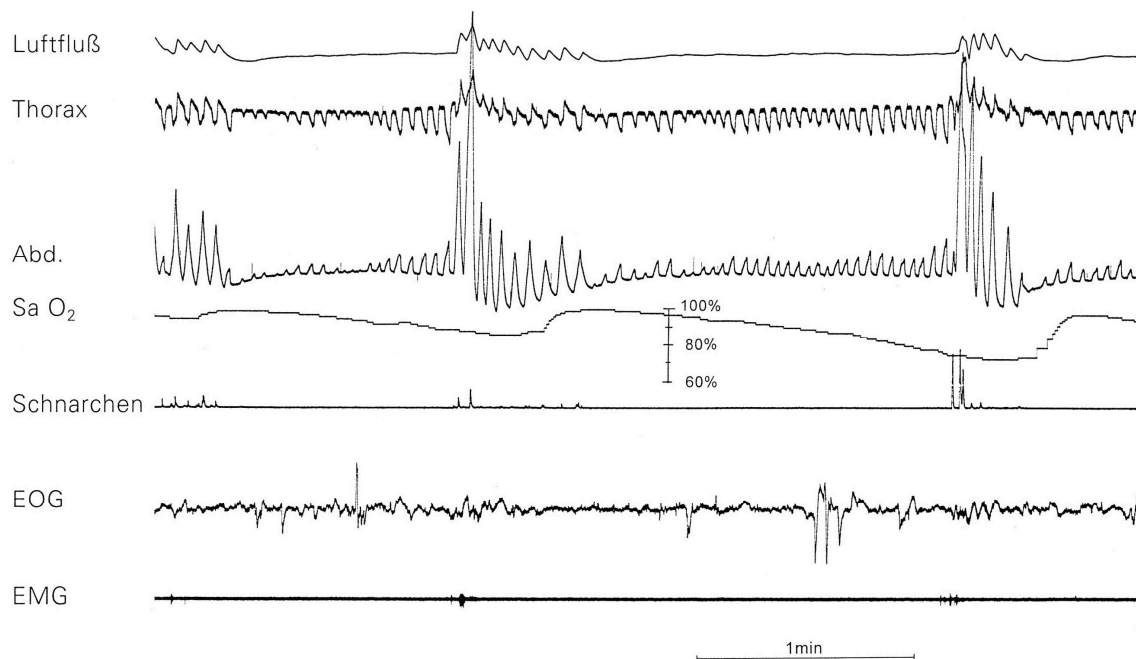


Abbildung 2 (Registrierbeispiel): Obstruktive Apnoe. Sistieren des Luftflusses bei fortgeführten thorakalen und abdominellen Atemexkursionen.

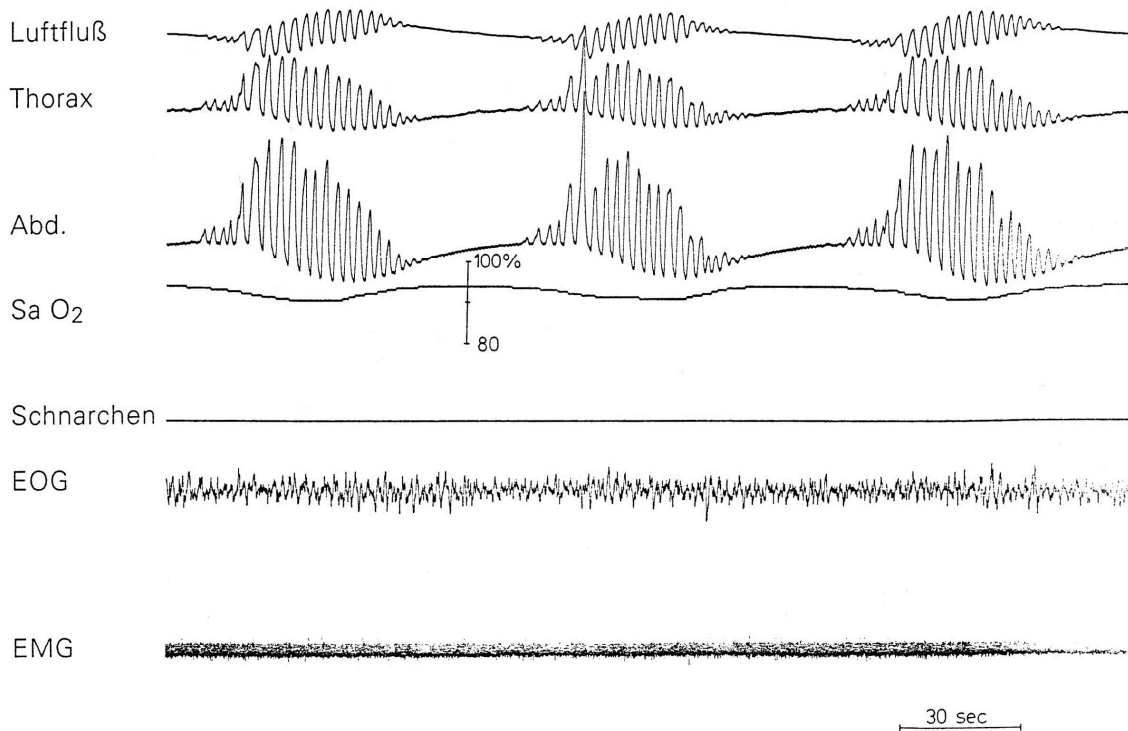


Abbildung 3 (Registrierbeispiel): Zentrale Apnoe. Atemstillstände bei gleichzeitig ausbleibender Atemexkursion.

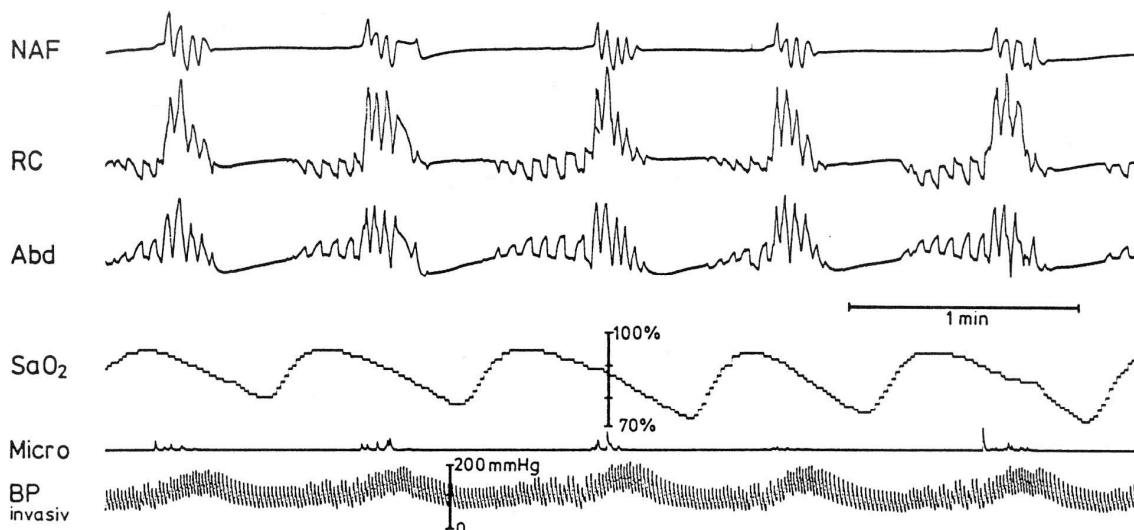


Abbildung 4 (Registrierbeispiel): Gemischte Apnoe. Apnoe mit zentralem und obstruktivem Anteil. Sistieren der Atemarbeit zu Beginn der Apnoeperiode, gefolgt von einer ansteigenden Aktivität entgegen der verschlossenen oberen Atemwege. (NAF: Nasenfühler; RC: Ribcage; BP: Bloodpressure)

Da die Ätiologie und die Pathophysiologie der einzelnen Störungen bisher noch nicht komplett geklärt ist, existiert in der Literatur eine Reihe von Ansätzen, diese Störungsbilder sinnvoll einzuteilen, die mit neuen Erkenntnissen fortwährend verändert

werden. Die Heterogenität und Überlappung von Syndromen macht eine exakte Einteilung zunehmend schwerer.

Die herkömmlichen Einteilungen werden in der neuen Literatur zunehmend in Frage gestellt und die Autoren fordern eine differenziertere Betrachtung der SBAS [Brown 2007].

Die aktuelle Internationale Klassifikation der SBAS (ICSD-2) der AASM sieht eine Einteilung in zwei Hauptkategorien vor: das Obstruktive Schlafapnoesyndrom (OSAS) und das wesentlich seltener vorkommende Zentrale Schlafapnoesyndrom (CSAS), welches in weitere Untergruppen unterteilt ist, vor. Der fundamentale Unterschied zwischen diesen beiden Gruppen ist der pathophysiologische Mechanismus, durch den die Atmungsstörungen verursacht werden. Das CSAS ist durch einen fehlenden Atemantrieb bedingt. Beim OSAS handelt es sich um eine Obstruktion, d.h. Verengung, der oberen Atemwege meist durch abnormale anatomische Verhältnisse oder insuffiziente Aktivität der Muskulatur, welche normalerweise die oberen Atemwege offen hält.

Des Weiteren werden die schlafbezogene Hypoventilation mit nächtlicher Hyperkapnie und hypoxämische Syndrome unterschieden [Duchna 2006].

1.2.1 Historischer Überblick der Syndrome und Klassifikationen

Im Laufe der Zeit wurde eine Vielzahl von verschiedenen Atmungsstörungen in Zusammenhang mit dem Schlaf beschrieben. Aufgrund der ungeklärten Pathophysiologie wurden Zeichen und Symptome genutzt um ein Syndrom zu beschreiben.

Schon seit dem frühen 19. Jh. existieren medizinische Texte über die Assoziation von Obesitas, Müdigkeit, Polyzythämien und exzessiven Appetit. So berichtet auch Sir William Osler 1918 über eine unkontrollierbare Tendenz zum Schlafen bei übermäßigen dicken jungen Menschen [Osler 1918]. Burwell beschreibt 1956 als erster den Syndromkomplex aus Fettleibigkeit, Hyperkapnie, Cor pulmonale, Erythrozytose und Tagesmüdigkeit und nennt ihn das „Pickwick-Syndrom“ in Anlehnung an die Beschreibung von Charles Dickens eines „übergewichtigen, schläfrigen Jungen mit rotem Gesicht“ im Roman „Die Pickwickier“ [Burwell 1956]. Heute stellt das Pickwick-Syndrom die Extremvariante des OSAS dar.

Im Jahre 1966 konnten Gastaut und Duron durch erste polysomnographische Messungen erstmal nachweisen, dass die Symptome durch eine Obstruktion der oberen Atemwege und dadurch entstehende Arousals, Schlafreduktion um 2-3 Stunden und Schlaffragmentation bedingt sind. Auch zentrale und gemischte Apnoen wurden hier schon beschrieben [Gastaut 1966]. Etwa zur gleichen Zeit stellten auch Jung und Kuhlo die Verknüpfung des Pickwick-Syndroms und SBAS her [Jung 1965]. Das erste internationale Treffen für Hypersomnie und nächtliche Atmungsstörungen, auf dem erste Studien zu Auswirkung auf Ventilation und Hämodynamik diskutiert wurden, fand 1972 statt. Der Begriff „Obstruktives Schlafapnoesyndrom“ mit den Leitsymptomen Tagesmüdigkeit und polysomnographisch nachgewiesener Apnoen wurde 1976 von Guilleminault eingeführt, der erste Definitionen zusammenfasste [Guilleminault 1976]. Block beschrieb in einer Studie außer Apnoen zusätzlich Hypopnoen, als Ereignisse oberflächlicher Atmung, die Sauerstoffentsättigungen verursacht und zeigte, dass diese auch bei asymptomatischen Männern und Frauen im Schlaf auftreten [Block 1979]. Der Begriff Schlaf-Hypopnoe-Syndrom wurde 1988 durch Gould geprägt und folgend das OSAS in Obstruktives Apnoe/Hypopnoe-Syndrom (OSAHS) umbenannt [Gould 1988]. Weit gehend durchgesetzt hatte sich für lange Zeit die Einteilung der SBAS nach der internationalen Klassifikation der schlafmedizinischen Erkrankungen (ICSD 1990) der AASM, die diese nach pathogenetischen Gesichtspunkten in primäre und sekundäre, sowie in solche mit und ohne Obstruktion der oberen Atemwege einteilte.

Tabelle 3: Einteilung der SBAS in der AASM in der ICSD 1990

1. SBAS ohne Obstruktion der oberen Atemwege
1.1 zentrale Schlafapnoe
1.2 primäre alveoläre Hypoventilation
1.3 sekundäre alveoläre Hypoventilation
1.4 asynchrone Atmung
2. SBAS mit Obstruktion der oberen Atemwege
2.1 partielle Obstruktionen (Schnarchen, Hypopnoe)
2.2 komplette Obstruktionen (obstruktive und gemischte Apnoe)

Eine Fülle an Definitionen und ein Mangel an Uniformität führten zu diesem Zeitpunkt noch zu Verwirrung und behinderten den Vergleich von praktischen Studien. Dies veranlasste 1999 die AASM Task Force zur Aufstellung von Standardkriterien, die Apnoe-Ereignisse und Syndrome einteilen sowie klassifizieren sollten. Sie definierten drei Störungen: Das Obstruktive Apnoe/Hypopnoe Syndrom (OSAHS) und zwei Syndrome mit zyklischen nicht obstruktiven Atemmustern: die zentrale Schlafapnoe (CSA) und die Cheyne-Stokes-Atmung (CSR). Dabei bestätigten sie auch allgemeine klinische Beobachtungen: Manche Patienten entwickeln gemischte Apnoen, bei anderen wechseln obstruktive Apnoen bei Änderung der Körperlage oder Applikation von nCPAP in zentrale Apnoen. Da bis dahin jedoch wenig über diese Patientengruppe bekannt war, bestimmten sie keine eindeutige diagnostische Kategorie [American Academy of Sleep Medicine Task Force 1999].

1.2.2 Obstruktives Schlafapnoesyndrom (OSAS)

Das Obstruktive Schlaf-Apnoe/Hypopnoe-Syndrom (OSAHS) ist definiert als rezidivierende Apnoe- bzw. Hypopnoephasen durch komplette oder inkomplette Obstruktion der oberen Atemwege während des Schlafes. Diese führen zu einer Sauerstoffentsättigung des Blutes und werden jeweils durch eine kurze Weckreaktion (Arousal) beendet. Durch die dadurch bedingte Schlaffragmentation kommt es zu einer am Tag bestehenden Symptomatik, wie Tagesmüdigkeit und verminderter Konzentration [Bonnet 1985, Cheshire 1992].

Oft besteht zu Beginn der Apnoeperiode eine verminderte Atemarbeit, die gefolgt wird von einer ansteigenden Aktivität entgegen der verschlossenen oberen Atemwege. Diese Ereignisse werden als gemischte Apnoe bezeichnet, da ein zentraler und ein obstruktiver Anteil zu bestehen scheinen. Sie werden nach pathophysiologischen Gesichtspunkten dem OSAHS zugeordnet [American Academy of Sleep Medicine Task Force 1999].

Epidemiologie

Für die Prävalenz wird in der Literatur eine große Spanne an Zahlen geliefert. Diese reichen je nach Definition und diagnostischen Methoden von 1-14 % [Young 2002]. Eine aussagekräftige Studie belegte, dass etwa 2 % der weiblichen und 4 % der männlichen Bevölkerung des mittleren Lebensalter vom OSAS (AHI>5 und Tagesmüdigkeit) betroffen sind [Young 1993]. Ein jüngerer Bericht schätzt den Anteil

der von OSAS betroffenen westlichen erwachsenen Bevölkerung auf bis zu 5 % [Young 2002]. Durch die steigende Adipositas wird eine Zunahme von OSAS angenommen [Banno 2005].

Die Prävalenz nimmt mit steigendem Lebensalter zu [Bixler 1998]. Männer sind häufiger betroffen als Frauen [Kapsimalis 2002].

Weitere prädisponierenden Faktoren sind Adipositas, vergrößerte Tonsillen, Adenoide, craniofaziale Abnormitäten [Johns 1998] und genetische Faktoren [Banno 2007].

Klinik

Klinisch äußert sich das OSAS durch die Leitsymptome nächtliches Schnarchen, beobachtete Atemaussetzer während des Schlafes und eine exzessive Tagesmüdigkeit mit Einschlafneigung. Weiterhin berichten die Patienten über nächtliche Unruhe mit Schlafunterbrechungen, Erstickungsgefühl, Herzrasen, Nykturie und Nachtschweiß. Tagsüber kann es zu Konzentrationsstörungen, morgendlichen Kopfschmerzen, Abgeschlagenheit und depressiven Symptomen kommen. Weiterhin werden eine Refluxsymptomatik und Störungen der Sexualfunktion beklagt. Diese Symptomatik führt zu einer subjektiv deutlich eingeschränkten Lebensqualität [Banno 2007].

Im Zusammenhang mit der Tagesmüdigkeit wurde bei OSAS-Patienten eine erniedrigte Vigilanz und erhöhtes Risiko für Verkehrsunfälle belegt [Findley 1995, Cassel 1996].

Pathophysiologie

Beim OSAS führt die im Schlaf physiologisch auftretende Erschlaffung der dilatatorischen Pharynxmuskulatur durch den bei der Inspiration erzeugten Unterdruck zu einem Kollaps der Atemwege im Rachenbereich. Zusätzlich findet man bei diesen Patienten meist eine anatomisch bedingte Enge der oberen Atemwege, eine veränderte Weichteilstruktur und eine schon im Wachzustand bestehende Dysfunktion der pharyngealen Muskulatur, die diese Patienten für einen Verschluss prädisponiert.

Durch den Kollaps der Atemwege kommt es zu einer Reduktion des Atemflusses, was zur Hypoxie und Hyperkapnie führt und einen gesteigerten Atemantrieb hervorruft. Welcher Mechanismus zu dem Arousal führt, ist letztlich nicht geklärt, jedoch wird die erhöhte Atemarbeit als Ursache angenommen. Als Trigger wird die Höhe des intrapleuralen Drucks angenommen, anhand dessen eine individuelle Arousal-Schwelle determiniert werden kann [Eckert 2008].

Als weiterer prädisponierender Faktor wird eine Instabilität des Atmungsregulationssystems angenommen [Wellman 2004].

Ein Arousal geht mit einer sympathischen Aktivierung einher, die z.B. zu Blutdruckerhöhungen und kardialen Arrhythmien führen kann [Banno 2007].

Innerhalb einer Nacht variiert die Häufigkeit der Atmungsstörungen. Die Obstruktionen treten v.a. in den Leichtschlafstadien (nREM1 und -2) und im REM-Stadium auf. Durch die ständigen Arousals erreichen Patienten mit OSAS jedoch gar nicht erst die tieferen Schlafstadien, sondern oszillieren meist nur zwischen Wach- und den leichten Schlafstadien 1 und 2 [Eckert 2008]. Dies führt zu einer gestörten Schlafrhythmik mit vermindertem Anteil von Tiefschlaf- (nREM3 und -4) und REM-Schlafphasen.

Weitere Faktoren, die Atmungsstörungen im Schlaf begünstigen, sind die Körperlage (zu Obstruktionen kommt es vermehrt in Rückenlage [Cartwright 1984, Oksenberg 1999] durch das Zurückfallen des Unterkiefers bzw. der Zunge), der Blutalkoholgehalt [Taasan 1981] und der Hormonstatus [Banno 2007].

Folgen

Durch die repetitive nächtliche Hypoxie, den erhöhten Sympatikotonus sowohl in der Nacht als auch am Tag und proatherogener Effekte auf die Blutgefäße stellt das OSAS einen unabhängigen Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen dar. Die Koinzidenz von OSAS und Hypertonie [Millman 1991, Nieto 2000] und Reversibilität unter Therapie [Becker 2003] ist in mehreren Studien gut belegt. Außerdem sind Zusammenhänge zwischen OSAS und Herzrhythmusstörungen [Tilkian 1977], koronarer Herzkrankheit, Linksherzinsuffizienz [Newman 2001], Apoplex [Yaggi 2005], pulmonaler Hypertonie und metabolischen Erkrankungen beschrieben [Banno 2007], die zu einer erhöhten Mortalität von Patienten mit untherapiertem OSAS [Marti 2002] führen.

Eine Sonderform ist das **obstruktive Schnarchen**, bei dem die Lumeneinengung lediglich zu erhöhter Atemarbeit führt. Es kommt hierbei nicht zur Sauerstoffentsättigung, jedoch kommt es durch die erhöhte Atemarbeit zu nächtlichen Arousals, gestörter Schlafstruktur und Tagesmüdigkeit [Duchna 2006].

1.2.3 Zentrales Schlafapnoesyndrom (CSAS)

Zentrale Schlafapnoesyndrome (CSAS) sind gekennzeichnet durch wiederkehrende Apnoen während des Schlafes bei fehlender Obstruktion der oberen Atemwege.

Es gibt verschiedene Formen der Zentralen Schlafapnoe, die sich in ihrer Pathophysiologie und Prävalenz unterscheiden. Allen gemeinsam ist eine Instabilität der Atmungsregulation während des Schlafes, die zum Abatmen von CO_2 unter die Apnoe-Schwelle zur Entstehung einer zentralen Apnoe führt. Die Apnoe ist meist mit einer Weckreaktion (Arousal) gekoppelt, die je nach Art des CSAS an verschiedenen Stellen des Atemzyklus auftritt.

Zu den CSAS zählen nach der ICSD-2 6 Krankheitsbilder [Duchna2006].

1. primäre zentrale Schlafapnoe
2. zentrale Schlafapnoe mit Cheyne-Stokes-Atemmuster
3. zentrale Schlafapnoe bei Höhengaufenthalt
4. zentrale Schlafapnoe bei internistischen/neurologischen Erkrankungen
5. zentrale Schlafapnoe bei Drogen- und Medikamentenmissbrauch
6. primäre Schlafapnoe in der frühen Kindheit

Bei der **primären zentralen Schlafapnoe**, auch idiopathische zentrale Schlafapnoe (ICSA) genannt, kommt es aus unklarer Ursache zu wiederholten nächtlichen Apnoen ($\text{AI} > 5/\text{Stunde}$).

Diese treten vor allem in den Leichtschlafstadien nREM1 und -2 als Zyklen von Apnoe und Hyperventilation mit der typischen Dauer von 20-40 Sekunden auf. Dies führt zu leichten Enttächtigungen und Arousals am Ende der Apnoephase [Eckert 2007].

Es handelt sich vor allem um ältere Patienten, die am Tage typischerweise einen paCO_2 unter 40 mmHg und eine gesteigerte Atemantwort auf CO_2 [Solin 2000, Solin 2002] aufweisen. Beides wird als pathogen für die ICSA angenommen. Als Verstärkerfaktoren werden eine Insomnie mit gehäuften Schlaf-Wach-Übergängen und gesteigerter Instabilität der Atmungskontrolle, sowie eine nasale Obstruktion diskutiert.

Eine wichtige Form ist die **zentrale Schlafapnoe mit Cheyne-Stokes-Atemmuster** (CSR). Dieses Muster ist gekennzeichnet durch alternierenden Wechsel sehr geringer bis fehlender Ventilation (Hypoventilation/Apnoe) und vertiefter Atmung (Hyperventilation). Es zeigt sich ein charakteristisches Crescendo-Decrescendo-Muster

mit ansteigender und abfallender Atemamplitude und verlängerten Hyperpnoephasen. Fehlen Atempausen und wird lediglich crescendo-decrescendoartiger Verlauf der Atemtiefe beobachtet, spricht man definitionsgemäß von „periodischer Atmung“ [Duchna 2006].

Im Gegensatz zur primären zentralen Schlafapnoe kann bei der CSR eine hohe Prävalenz und ein ursächlicher Zusammenhang mit Herzinsuffizienz [Javaheri 1995, Javaheri 2006], sowie ein negativer prognostischer Wert [Lanfranchi 1999, Javaheri 2007] belegt werden.

Herzinsuffizienz-Patienten mit CSR weisen eine erhöhte Herztransplantations- und Todesrate auf [Lanfranchi 1999, Javaheri 2007].

Weitere Risikofaktoren sind männliches Geschlecht, Alter > 60 Jahre, Vorhofflimmern und Hyperkapnie [Sin 1999].

Des Weiteren findet man dieses Atemmuster bei Apoplex oder einem Nierenversagen, wobei die klinische Bedeutung und Pathophysiologie jedoch weit gehend ungeklärt ist [Duchna 2006].

Bei herzinsuffizienten Patienten mit Cheyne-Stokes-Atmung findet sich eine erhöhte Chemosensibilität auf paCO_2 und hyperkapnische Atemantwort [Javaheri 1999, Solin 2000, Xie 2002, Arzt 2003], die möglicherweise durch erhöhte Katecholamine verursacht ist. Es konnte zudem eine positive Korrelation der hyperkapnischen Atemantwort mit der Anzahl der Apnoen/Hypopnoen nachgewiesen werden. Die erhöhte Atemantwort scheint prädisponierend für Herzinsuffizienz-Patienten zu sein, ein CSAS zu entwickeln [Javaheri 1999, Solin 2000].

Die erhöhte Chemosensibilität führt zur bereits tagsüber bestehenden chronischen Hyperventilation und folglich zur Hypokapnie im Wachzustand und im Schlaf [Hanly 1993, Xie 2002], was zum schnellen Erreichen der Apnoe-Schwelle und Ausfall des Atemantriebs führt. Durch die Atempausen kommt es wiederum zum Anstieg des paCO_2 , was zur erneuten Hyperventilation führt.

Ein weiterer Ansatz für mögliche Pathomechanismen ist die durch die Herzinsuffizienz verursachte Lungenstauung, die zur Reizung vagaler Lungendehnungsrezeptoren und so zur initialen Hyperventilation führt. Der paCO_2 korreliert negativ mit dem pulmonalen Kapillardruck [Lorenzi-Filho 2002].

Außerdem erklärt die verlängerte Lungen-Chemorezeptor-Kreislaufzeit (resultierend in einem Missverhältnis zwischen den arteriellen Blutgaswerten und den Atmungskontrollsystemen), die direkt proportional zur Länge des Apnoe-

Hyperventilationszyklus ist [Hall 1996], den graduellen Auf- und Abbau des Atemantriebs. Die Zykluslänge ist mit typischerweise 60-90 Sekunden deutlich länger als bei anderen Formen des CSAS.

Die CSR tritt vor allem in den Leichtschlafstadien auf (nREM1 und -2). Sie ist mit nächtlichen Enttächtigungen und häufigen Arousals assoziiert [Javaheri 1995], was ebenso wie beim OSAS zu Schlaffragmentation, Tagesmüdigkeit und eingeschränkter körperlicher Leistungsfähigkeit führt [Hanly 1995]. Bei schwerer Linksherzinsuffizienz kann CSR außer im Schlaf, auch im Wachzustand auftreten.

Oft besteht bei herzinsuffizienten Patienten eine Koexistenz von OSAS und CSAS. Bei diesen Patienten wurde ein Wechsel von schweren Obstruktionen am Nachtbeginn hin zu zentralen Apnoen am Ende der Nacht in engem Zusammenhang mit dem im Laufe der Nacht durch steigendes Atemminutenvolumen abfallenden paCO_2 beobachtet. Der enge Zusammenhang zwischen Abfall des paCO_2 und Anstieg der Zirkulationszeit legt nahe, dass der nächtliche Wechsel des Apnoetyps mit der Verschlechterung der kardialen Leistung einhergeht [Tkacova 2001].

Weiterhin angeführt sind:

-Zentrale Schlafapnoe bei Höhengaufenthalt

Hier werden zentrale Apnoen und periodische Atmung durch die Hypoxie-induzierte Hyperventilation hervorgerufen, die den paCO_2 unter die Apnoe-Schwelle bringt. Durch Gabe von Sauerstoff und CO_2 konnte eine Normalisierung der Atmung erreicht werden [Lahiri 1983].

Zentrale Apnoen treten bei den meisten gesunden Menschen in großer Höhe auf [Eckert 2007].

-Zentrale Schlafapnoe bei internistischen/neurologischen Erkrankungen

Hierunter fallen vorwiegend Erkrankungen mit Stammhirnläsionen und Störungen der kardialen oder renalen Funktion.

Es kommt meist zur hyperkapnischen Form des CSAS: Durch die respiratorische Insuffizienz kommt es schon im Wachzustand zu einer Hyperkapnie, die sich beim Wegfall der willkürlichen Atemstimuli im Schlaf verstärkt. Oft wird in diesem Zusammenhang auch der Begriff „nächtliche Hypoventilation“ gebraucht [Eckert 2007].

-Zentrale Schlafapnoe bei Drogen- und Medikamentenmissbrauch

Diese werden in erster Linie durch Morphin oder dessen Derivate induziert. Bei Langzeit-Opioidtherapie konnten beispielsweise respiratorische Störungen vor allem

während des nREM-Schlafes beobachtet werden, wie ataktische Atmung, zentrale Apnoen, anhaltende Hypoxien und obstruktive Hypopnoen, die sekundär zu verzögerten Arousals führen. Diese Atemmuster unterscheiden sich von den üblich beobachteten zentralen und obstruktiven Atmungsstörungen [Farney 2003].

1.3 Therapie schlafbezogener Atmungsstörungen

Für die Therapie schlafbezogener Atmungsstörungen steht eine Reihe von Therapieformen zur Verfügung, die zum Teil isoliert, zum Teil aber auch ergänzend eingesetzt werden.

Zunächst sollte eine verhaltenstherapeutische Beratung (z.B. Einhaltung eines regelmäßigen Schlafwachrhythmus) durchgeführt werden. Weiterhin wichtig ist die optimale Therapie pulmonaler und kardiovaskulärer Vorerkrankungen, sowie die Beseitigung begünstigender Faktoren, wie Alkohol vor dem Schlafengehen oder Medikamente, die eine SBAS verschlechtern können. Bei übergewichtigen Patienten ist eine Gewichtsreduktion anzustreben.

Den therapeutischen Goldstandard stellt die nasale Überdrucktherapie (nasal Continuous Positive Airway-Pressure) dar (s. Kap. 1.3.1).

Auch mit die Mandibula vorverlagernden intraoralen Geräten zur Erweiterung der oberen Atemwege wurden bei geringen Nebenwirkungen therapeutische Erfolge erzielt; sie stehen jedoch in ihrer Effektivität der nCPAP-Therapie hinten an.

Als operative Maßnahmen können zur Behandlung des OSAS u.a. die Uvulopalatopharyngoplastik (UPPP) und eine maxilläre oder mandibuläre Vorverlagerung (MMA) eingesetzt werden. Die UPPP ist die am weitesten verbreitete Operation, führt jedoch nur in weniger als 50 % der Fälle zur Verbesserung der SBAS. Aufgrund zusätzlich auftretender Komplikationen hat sie keinen hohen Stellenwert in der Therapie von OSAS. Im Gegensatz dazu können bei der MMA in 75 - 100 % der Fälle Erfolge verzeichnet werden, doch bestehen auch bei dieser Methode erhebliche OP-Risiken, weshalb sie nur durch einen Experten durchgeführt werden sollte [Banno 2007].

Durch die nächtliche ergänzende Verabreichung von Sauerstoff konnte bei Patienten mit ICSA und CSR die Sauerstoffsättigung verbessert und die Zahl der zentralen Apnoen gesenkt werden [Franklin 1997, Thalhofer 2000]. Es fehlen jedoch größere Studien, um

aussagen zu können, ob diese Patienten auf lange Sicht von einer Sauerstoff-Therapie profitieren [Eckert 2007].

Eine Reihe von Studien belegt eine hohe Effizienz einer Erhöhung des inspiratorischen CO_2 bei Patienten mit CSA. Dies kann durch direkte Beimischung von CO_2 in die Einatemluft oder indirekt durch Totraumvergrößerung erreicht werden. Eine deutliche Senkung des AHI und Verbesserung der Schlafqualität konnte bei ICSA [Xie 1997], Herzinsuffizienz mit CSR [Khayat 2003] sowie anderen schwer kontrollierbaren SBAS [Thomas 2005a, Thomas 2005b] nachgewiesen werden. Dies ist erklärbar durch die Beseitigung der Hypokapnie und Vergrößerung der CO_2 -Reserve (vgl. Kap. 1.1.4). Es fehlen jedoch Angaben zu Langzeit-Effekten, die den Stellenwert dieser Therapie belegen.

Auch für respiratorische Stimulanzen, wie Azetazolamid und Theophyllin, konnte eine Verbesserung der CSA bei Herzinsuffizienz-Patienten und ICSA beobachtet werden. Allerdings führen sie zu einer Verschlechterung der Obstruktion [Gilmartin 2005] und Theophyllin zusätzlich zu kardialen Arrhythmien und plötzlichem Herztod. Aufgrund dessen haben sie in der Klinik keine Relevanz [Eckert 2007].

1.3.1 Nasal Continuous Positive Airway-Pressure (nCPAP)

Für das OSAS hat sich die 1981 von Sullivan eingeführte nCPAP-Therapie eindeutig zur Standardtherapie entwickelt [Sullivan 1981].

Bei diesem nicht invasiven Beatmungsverfahren wird via Nasenmaske Druckluft verabreicht, die durch luftvermittelte Verdrängung der anatomischen Strukturen das Offenhalten der oberen Atemwege gewährleistet und so einen Kollaps verhindert.

Bei Patienten mit OSAS senkt nCPAP den AHI, verbessert die Sauerstoffsättigung, führt zu einer Normalisierung der Schlafstruktur und beeinflusst positiv die Symptomatik und Lebensqualität [Giles 2006]. Weiterhin zeigt es eine präventive Wirkung für kardiovaskuläre Folgeerkrankungen und senkt die mit diesen in Verbindung stehende Sterblichkeit [Marin 2005, Doherty 2005].

Der nCPAP-Druck wird im Schlaflabor unter polysomnographischer Überwachung individuell ermittelt. Gewöhnlich liegt der Therapiedruck im Bereich von 6-12 cmH_2O . Er ist jedoch verschiedenen Einflussfaktoren, wie Körperlage [Oksenberg 1999], Schlafphase, Blutalkoholgehalt, Gewicht und Alter unterworfen. Da zu hohe Therapiedrücke die Akzeptanz des Beatmungsgerätes beeinträchtigt und den Schlaf des

Patienten stört, wurden selbst adaptierende CPAP-Systeme, sog. AutoCPAP-Geräte (APAP), entwickelt. Diese passen den Therapiedruck mit Hilfe der Messung von Flusslimitationen, erhöhten Atemwegswiderständen oder Schnarchgeräuschen kontinuierlich an die Bedürfnisse des Patienten an und erzielen so eine Absenkung des durchschnittlichen Therapiedrucks. Mit dieser mittlerweile einer druckkonstanten Therapieform ebenbürtigen Methode lässt sich bei gleichem Effekt auf AHI und Arousal-Index ein niedrigerer mittlerer Behandlungsdruck erzielen und sie wird oftmals von Patienten einer solchen vorgezogen [Galetke 2008].

Während die nCPAP-Therapie bei Patienten mit OSAS Goldstandard ist und Therapieerfolge zu verzeichnen sind, ist der Stellenwert bei CSAS/CSR nicht gesichert [Ficker 2007].

In einigen Studien konnten zentrale Apnoen durch eine nCPAP-Therapie gesenkt werden [Issa 1986, Hoffstein 1987]. Andere zeigten eine Verbesserung der Hämodynamik und Atmungsstörungen bei Herzinsuffizienz-Patienten mit CSR, während jedoch kein Effekt auf die Mortalität erreicht werden konnte [Arzt 2005, Bradley 2005].

Weitere Methoden der nasalen Überdrucktherapie sind die nasale Bi-Level-Ventilation, die eine unabhängige Vorgabe des In- bzw. Expirationsdruckes zulässt [Ficker 2007], und die adaptive Servoventilation, die nur beim Auftreten von Apnoen unterstützend einspringt [Banno 2007]. Deren Effizienz bei zentralen bzw. komplexen SBAS wird derzeit in Studien erprobt und diskutiert [Morgenthaler 2007].

1.4 Komplexes Schlafapnoesyndrom (CompSAS)

Bei einigen Patienten mit OSAS tritt nach initialer nCPAP-Behandlung eine hochfrequente Form der zentralen Schlafapnoe oder ein Cheyne-Stokes-Atemmuster auf [Marrone 1991, Thomas 2004, Pusalavidyasagar 2006, Morgenthaler 2006, Kuzniar 2007].

In der neuen Literatur wird dieses Phänomen als Komplexes Schlafapnoe-Syndrom (CompSAS) bezeichnet [Kuzniar 2007, Pusalavidyasagar 2006, Morgenthaler 2006].

Definition

Die Autoren definieren CompSAS als Patienten mit initialem OSAS, bei denen unter nCPAP-Titration die obstruktiven Apnoen eliminiert werden können, jedoch bei optimalen nCPAP-Drücken ein zentraler Apnoe-Index (CAI) ≥ 5 oder eine vorherrschende Cheyne-Stokes-Atmung auftritt [Morgenthaler 2006, Pusalavidyasagar 2006, Morgenthaler 2007, Kuzniar 2007].

Bei Patienten mit CompSAS vermag eine nCPAP-Titration die obstruktiven Ereignisse, die definierend für ein OSAS sind, zu eliminieren, jedoch tritt bei optimalen nCPAP-Drücken ein zentraler Apnoe-Index (CAI) von 5 oder mehr pro Stunde oder eine vorherrschende Cheyne-Stokes-Atmung auf.

Definition CompSAS

Der Schlaf bleibt dadurch weiterhin fragmentiert [Kuzniar 2007, Pusalavidyasagar 2006, Morgenthaler 2006].

Abbildung 5 und 6 zeigen Registrierbeispiele eines Patienten vor und während nCPAP-Therapie.

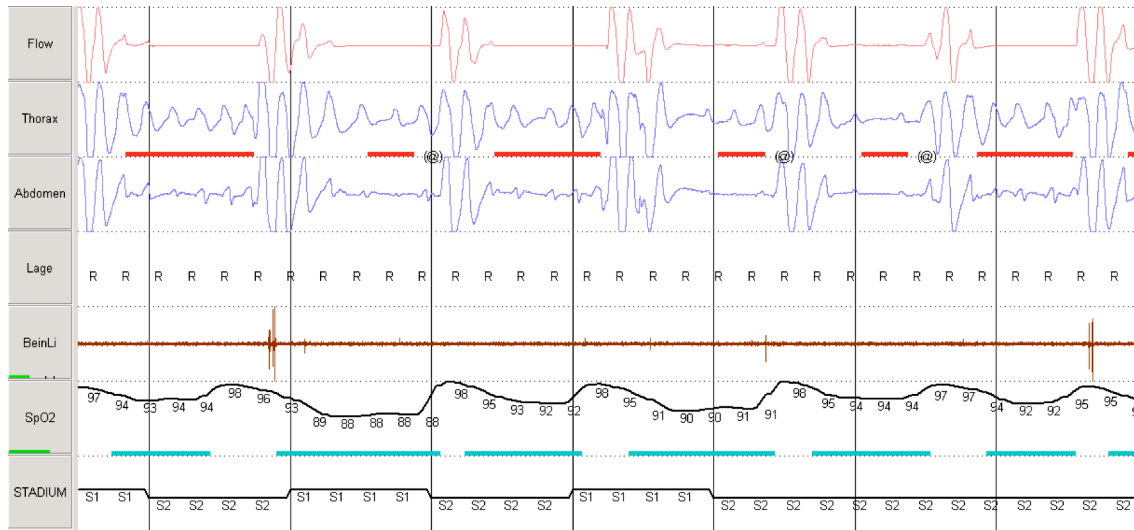


Abbildung 5 (Registrierbeispiel): Obstruktive Apnoen bei einem Patienten mit OSAS.

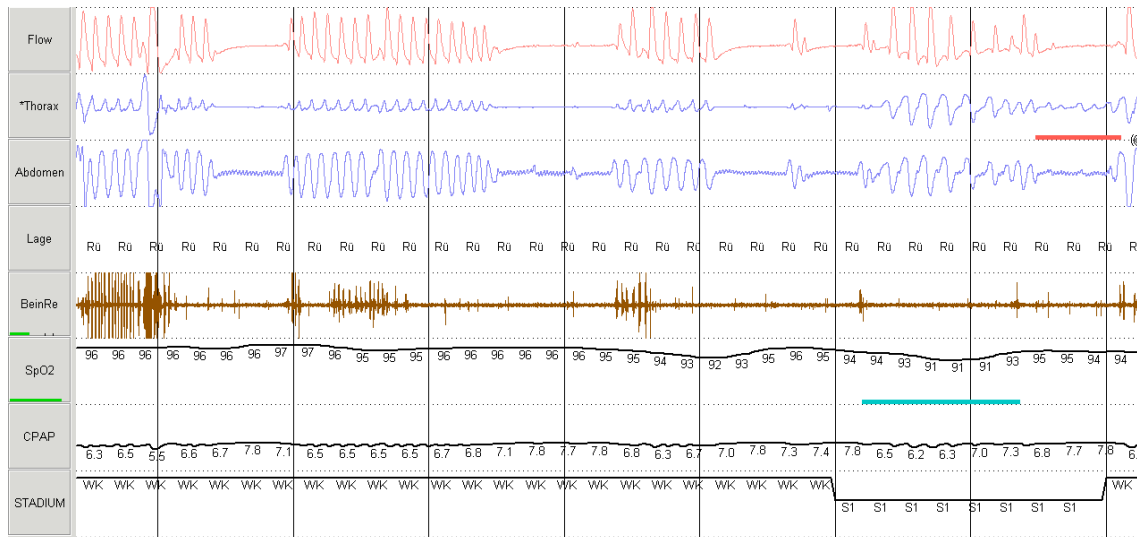


Abbildung 6 (Registrierbeispiel): Zentrale Apnoen beim selben Patienten unter nCPAP-Therapie. Diese treten vor allem während der Schlaf-Wachübergänge auf.

Epidemiologie

Morgenthaler et al. stellte in einer Versuchsgruppe von 223 Patienten, die er innerhalb eines Monats in Split-Night-Studien (Diagnostik in der ersten, nCPAP-Titration in der zweiten Nachthälfte) untersuchte, eine Prävalenz des CompSAS von 15 % fest [Morgenthaler 2006].

In einer jüngsten Studie wurde unter 1312 japanischen Patienten eine Prävalenz von 5 % bestimmt [Endo 2008].

Ätiologie/Pathophysiologie

Die Ätiologie und Pathophysiologie dieses Syndroms ist unklar.

Drei wesentliche Faktoren spielen in der Entstehung der SBAS eine Rolle:

1. Enge der oberen Atemwege
2. Instabilität der Atmungsregulation
3. Hypoventilation

Die Pathomechanismen von OSAS und CSAS wurden bereits im Kapitel 1.2 erläutert. Ein variables Zusammenspiel und die gegenseitige Beeinflussung dieser Faktoren (beispielsweise die Beeinflussung der Aktivität der Pharynxmuskulatur durch das Atmungszentrum oder die Veränderung der Blutgase und somit der chemischen Atmungsregulation durch obstruktive Apnoen) kann zu einer Vielzahl von verschiedenen Atemmustern und Varianten führen, die in der Literatur alle unter dem Begriff „Complex“ zusammengefasst werden [Brown 2007].

Zahlreiche Studien berichten über die Koexistenz obstruktiver und zentraler Apnoen.

So kommt es beispielsweise im Rahmen des OSAS zu gemischten Apnoen. Hierbei kann die obstruktive Apnoe mit terminierendem Arousal und Wiedereröffnung der Atemwege gefolgt sein von einer Phase mit Hyperventilation, die in einer Hypokapnie endet. Diese führt über die chemische Feedbackregulation zu einer Hemmung des Atemantriebs, Hypoventilation und zentralen Apnoen [Iber 1986].

Es wurde belegt, dass bei Entstehung des OSAS auch die Atmungsregulation eine Rolle spielt und bei bestimmten Patientengruppen die Instabilität der Atmungskontrolle (gemessen an der durch Hyperventilation initiiierbaren periodischen Atmung) mit dem AHI korreliert [Wellman 2004].

Andersherum kommt es im Rahmen zentraler Atmungsstörungen zum Kollaps der oberen Atemwege [Alex 1986, Onal 1986, Hudgel 1987, Warner 1987, Badr 1995].

Die direkte Visualisierung der oberen Atemwege bei CSAS zeigte einen Kollaps am Fußpunkt des Atemzyklus bei CSA. Für diesen Kollaps wird ein reduzierter oszillatorischer Muskeltonus in den oberen Atemwegen verantwortlich gemacht [Onal 1986]. So kam es im Rahmen hypoxieinduzierter periodischer Atmung zur Aktivitätsabnahme der pharyngealen Muskulatur, möglicherweise bedingt durch den Ausfall aktivierender Afferenzen aus dem Atmungszentrum, und gleichzeitiger Erhöhung des Atemwegswiderstandes [Hudgel 1987]. Es zeigte sich hierbei jeweils eine negative lineare Korrelation zwischen Atemwegswiderstand und Atemzugvolumen [Onal 1986, Hudgel 1987].

Aus diesen Beobachtungen lässt sich schließen, dass der (von der Atmungsregulation abhängige) Atemfluss reziprok den Atemwegswiderstand in den oberen Atemwegen beeinflusst [Wellman 2004]. Die Wahrscheinlichkeit, dass sich Obstruktionen manifestieren, hängt wiederum von Grundtonus und Beschaffenheit der oberen Atemwege ab [Warner 1987].

Eine entsprechende Koexistenz von Instabilität der Atmungskontrolle und Obstruktion der oberen Atemwege wird bei Patienten mit CompSAS angenommen, wobei der genaue Mechanismus letztlich ungeklärt bleibt [Gilmartin 2005, Kuzniar 2007]. Möglicherweise führt die Verringerung des Atemwegswiderstandes durch nCPAP und die damit verbundene Verbesserung der CO₂-Elimination zu einer Hypokapnie und dem Überschreiten der Apnoe-Schwelle und so zur Auslösung einer zentralen Apnoe [Eckert 2007].

Denkbar ist auch eine Demaskierung der zentralen Störung bei Behebung der oftmals zunächst dominanten obstruktiven Schlafapnoe durch nCPAP. Eine solche Koexistenz wird häufig bei Patienten mit Herzinsuffizienz beobachtet [Tkacova 2001].

Des Weiteren werden im Rahmen komplexer Störungen lageabhängige, schlafstadien- und nachzeitspezifische Mechanismen diskutiert [Gilmartin 2005].

Klinik/Merkmale

Die Patienten entsprechen in ihren klinischen Merkmalen weitgehend Patienten mit OSAS, entwickeln jedoch ein ähnliches Atemmuster wie Patienten mit CSAS [Kuzniar 2007]. In einer retrospektiven Studie wurde eine eindeutige Dominanz (in 81 % der Fälle) des männlichen Geschlechts festgestellt, ein höherer Anteil als bei OSAHS und CSAS. Patienten mit CompSAS litten seltener unter behandlungsbedürftiger Schlaflosigkeit, als Patienten mit CSAS. Der BMI der CompSAS-Patienten ($33,0 \pm 6,0 \text{ kg/m}^2$) lag zwischen dem der Patienten mit OSAHS ($34,7 \pm 9,8 \text{ kg/m}^2$) und CSAS ($29,3 \pm 6,0 \text{ kg/m}^2$) [Morgenthaler 2006].

Polysomnographisch auffallend war bei Patienten mit CompSAS, dass der AHI, der vor Therapie vor allem durch obstruktive Apnoen in allen Schlafstadien gekennzeichnet war, durch nCPAP im REM-Schlaf nahezu komplett reduziert werden konnte, während es im nREM-Schlaf zu einem starken Anstieg der zentralen Apnoen kam [Morgenthaler 2006].

Therapie/Prognose

Bei Patienten mit CompSAS führt die Behandlung mit nCPAP nicht primär zum Erfolg. Es kommt zu residualen Symptomen wie Schläfrigkeit, Tagesmüdigkeit und depressiver Verstimmung [Gilmartin 2005].

Über klinische Langzeiteffekte der nCPAP-Behandlung bei CompSAS liegen bisher wenige Daten vor. Pusalavidyasagar et al. beobachteten mehr Interface-Probleme bei Patienten mit CompSAS. Die Patienten kamen schneller und häufiger zum Follow-up-Besuch, worin sich größere Anpassungsschwierigkeiten an die nCPAP-Therapie widerspiegeln könnten [Pusalavidyasagar 2006].

Kuzniar et al. führte die erste retrospektive Studie über Follow-up-Daten durch, allerdings an einer sehr kleinen Patientengruppe (13 Patienten mit CompSAS). Etwa die Hälfte hatte beim Follow-up nach ca. 195 Tagen unter nCPAP ihren AHI normalisiert [Kuzniar 2007].

Derzeit werden weitere Methoden der nasalen Überdrucktherapie, wie BiPAP und adaptive Servoventilation, für Patienten mit CompSAS getestet [Morgenthaler 2007]. Therapeutische Ansätze sollten die Regulation des CO₂-Haushaltes und der Schlafstabilität mit einschließen [Gilmartin 2005].

1.5 Fragestellung

Schlafbezogene Atmungsstörungen sind sehr häufig in der allgemeinen Bevölkerung. Die Einteilung in obstruktives und zentrales Schlafapnoesyndrom wird derzeit in der Wissenschaft kontrovers diskutiert.

Die meisten Patienten mit OSAS werden derzeit erfolgreich mit nCPAP behandelt. Einige der Patienten entwickeln jedoch unter dieser Therapie häufig auftretende zentrale Apnoen oder eine Cheyne-Stokes-Atmung. Dieses Phänomen wird neuerdings in der Literatur als CompSAS bezeichnet. Bisher ist unklar, wie häufig dieses Phänomen auftritt. Zur Prävalenz liegen lediglich Werte weniger kleiner Studien vor [Morgenthaler 2006]. Auch über Langzeiteffekte der nCPAP-Therapie bei CompSAS und den klinischen Verlauf kann man in der Literatur nur wenige Daten finden.

Die Ursache des CompSAS ist unklar. Auch liegen wenig demographische und klinische Daten über diese Patienten vor, aus denen prädiktive Faktoren und Merkmale abgeleitet werden könnten.

Ziel dieser Arbeit ist es, Werte zur Prävalenz des CompSAS aus einer großen Patientengruppe zu liefern. Hierzu soll bestimmt werden, wie viele der jeweils zur Verfügung stehenden Patienten die Kriterien für das Vorliegen eines CompSAS erfüllen. Weiterhin soll geklärt werden, in welcher Hinsicht sich Patienten mit und ohne CompSAS unterscheiden und ob ggf. Hinweise auf prädisponierende Faktoren abgeleitet werden können. Hierbei sollen Aussagen zu folgenden konkreten Fragen getroffen werden:

1. Wie viele Patienten mit der Erstdiagnose OSAS entwickeln ein CompSAS unter nCPAP-Therapie?
2. Wie unterscheiden sich die Gruppen der Patienten mit und ohne CompSAS im Hinblick auf die Geschlechterverteilung?
3. Wie unterscheidet sich die Altersverteilung in den beiden Gruppen der Patienten mit und ohne CompSAS?

4. Wie unterscheiden sich Patienten mit und ohne CompSAS in ihrem BMI?
5. Wie unterscheiden sich Patienten mit und ohne CompSAS bezüglich der Tagesmüdigkeit vor nCPAP-Therapie?
6. Welche Unterschiede zeigen sich hinsichtlich der Ausprägung der Atmungsstörung vor nCPAP-Therapie zwischen Patienten mit und ohne CompSAS?
7. Wie unterscheiden sich die nCPAP-Druckwerte in der zweiten Therapienacht bei Patienten mit CompSAS von dem der Patienten ohne CompSAS?
8. Wie unterscheiden sich die Schlafqualität und die Schlafstruktur bei Patienten die CompSAS entwickeln von der, bei denen eine nCPAP-Therapie erfolgreich ist?

Außerdem soll nach 3 Monaten Therapie der Verlauf hinsichtlich der folgenden Fragen beurteilt werden:

9. Wie viele Patienten mit initialem CompSAS haben nach 3 Monaten auch noch ein CompSAS und wie viele sind dann frei von zentralen Atmungsstörungen?
10. Wie viele Patienten, bei denen initial ein guter Therapieerfolg erzielt wurde, entwickeln im Laufe von 3 Monaten ein CompSAS und wie viele bleiben frei von zentralen Atmungsstörungen?

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign

2.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Die Patienten werden aus allen Patienten rekrutiert, die sich in einem Zeitraum von 2 Jahren von November 2005 bis November 2007 im Schlafmedizinischen Zentrum Marburg zur Erstdiagnostik eines OSAS und vermuteter Indikation zur nCPAP-Therapie vorstellen.

Einschlusskriterien:

- Indikation zur Einleitung einer nCPAP-Therapie anhand der ambulanten Vordiagnostik inklusive Polygraphie

Ausschlusskriterien:

- nicht ausreichende Sprachkenntnisse (deutsch)
- mangelnde Introspektionsfähigkeit

2.1.2 Studienablauf

Alle vorgenommenen apparativen Untersuchungen und genutzten Fragebögen sind Teil der klinischen Routine im Schlafmedizinischen Zentrum Marburg. Es werden von jedem Patienten polysomnographische Daten in mindestens drei Nächten aufgezeichnet und pseudonymisiert dokumentiert (Visit 1 = V1). In der ersten Nacht erfolgt eine rein diagnostische Messung (im Folgenden mit DD bezeichnet). Die zweite Nacht dient der Titration und Therapieoptimierung durch nCPAP. Als Therapiekontrolle wird in der dritten Nacht eine polysomnographische Messung unter nCPAP durchgeführt (im Folgenden mit Th2 bezeichnet).

Anthropometrische, epidemiologische und klinische Daten werden aus der Krankenakte entnommen und anonymisiert dokumentiert.

Daneben werden Daten anhand verschiedener Fragebögen (Symptom-Bewertungsbogen SBB, Epworth Sleepiness Scale (ESS)) erhoben. Bei Patienten mit ausgeprägter Tagesschläfrigkeit erfolgen zur Objektivierung ein. Multipler-Schlaf-Latenz-Test (MSLT) und eine Vigilanzmessung.

Bei der Therapiekontrolle nach 8-16 Wochen (Visit 2 = V2) findet ebenso eine polysomnographische Untersuchung statt.

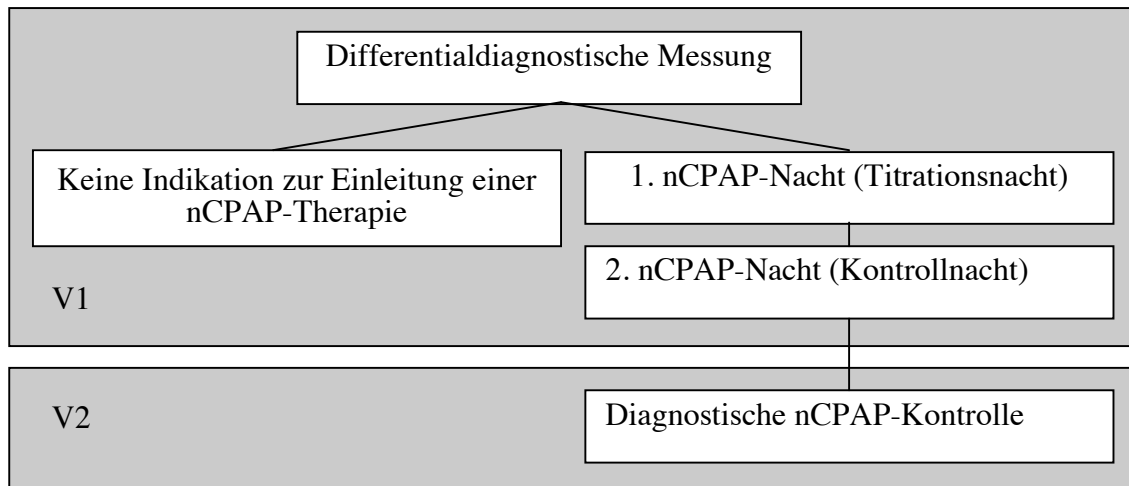


Abbildung 7: Studienablauf: Bei der Erstvorstellung (V1) wurden polysomnographische Daten in 3 Nächten aufgezeichnet. Eine Therapiekontrolle (V2) erfolgte nach 8-16 Wochen.

2.2 Polysomnographie und Datenaufzeichnung

Die Erhebung der Daten erfolgt im Schlafmedizinischen Zentrum Marburg im standardisierten Routineverfahren [Penzel 2000]. Zur Aufzeichnung und Speicherung der Daten werden drei verschiedene Polysomnographiegeräte mit zugehöriger Software verwendet:

1. Embla N 7000 Version 4.0 der Firma Medcare GmbH, Wessling mit der Software Somnologica Studio Version 3.0, Revision 1
2. SOMNOlab der Firma Weinmann, Hamburg
3. Alice der Firma Heinen und Löwenstein GmbH, Bad Ems

Gemäß der Ableitevorschriften von Rechtschaffen und Kales [Rechtschaffen 1968] werden zwei EEG (C3-A2, C4-A1), zwei EOG sowie ein EMG submental und ein EMG am Muskel Tibialis unterhalb des Fibulaköpfchens erfasst.

Zur Aufzeichnung von thorakalen und abdominellen Atemexkursionen wird jeweils ein Thorax- bzw. Abdomengurt zur induktionsplethysmographischen Messung angebracht. Die Messung des Atemflusses erfolgt mit Hilfe eines an Mund und Nase angebrachten Thermosensors. Ein Larynxmikrophon dient zur Aufzeichnung von Schnarchgeräuschen.

Ein am Abdomen befestigter Lagesensor gibt Auskunft über Körperlage des Patienten. Des Weiteren wird ein einkanaliges EKG abgeleitet und die Sauerstoffsättigung durch ein am Finger befestigtes Pulsoxymeter gemessen. Während der gesamten Nacht werden die Patienten durch eine MTA mit Hilfe einer Infrarotkamera überwacht.

2.3 Datenauswertung

Die Auswertung der Polysomnographien erfolgt computergestützt visuell durch geschulte Mitarbeiter des Schlafmedizinischen Zentrums Marburg.

Die Einteilung der Schlafstadien erfolgt anhand des EEG, EOG und EMG in 30-Sekunden-Fenstern nach den Standardkriterien nach Rechtschaffen und Kales [Rechtschaffen 1968].

Die Atmung wird nach den im Kap. 1.2 erläuterten internationalen Richtlinien der AASM [American Academy of Sleep Medicine Task Force 1999] nach obstruktiven oder zentralen Apnoen bzw. Hypopnoen klassifiziert.

Die verschiedenen SBAS werden nach Standardkriterien und in Anlehnung an die aktuelle Literatur wie folgt definiert:

Ein **OSAS** wird diagnostiziert bei einer Summe der obstruktive Apnoen und Hypopnoen (AHI) von 5 oder mehr pro Stunde und Begleitsymptomen wie Müdigkeit und beobachtete Apnoen. Ohne Begleitsymptome kann ein OSAS ab mehr als 15 obstruktiven Atmungsstörungen pro Stunde diagnostiziert werden.

Die Kriterien für ein **CSAS** sind ein zentraler Apnoe-Index (CAI) von 5 oder mehr und ein Anteil von mindestens 50 % des totalen AHI an rein zentralen Apnoen [American Academy of Sleep Medicine Task Force 1999].

Nach Einleitung der nCPAP-Therapie wird die Diagnose OSAS beibehalten, wenn der AHI unter Therapie < 5 beträgt.

Ein **CompSAS** wird nach der in Kapitel 1.4 erläuterten Kriterien definiert:

Bei Patienten mit CompSAS vermag eine nCPAP-Titration die obstruktiven Ereignisse, die definierend für ein OSAS sind, zu eliminieren, jedoch tritt bei optimalen nCPAP-Drücken ein zentraler Apnoe-Index (CAI) von 5 oder mehr pro Stunde oder eine vorherrschende Cheyne-Stokes-Atmung auf [vgl. Morgenthaler 2006, Pusalavidyasagar 2006].

Gemischte Apnoen werden zu den obstruktiven Apnoen gezählt. Alle schlafbezogenen Atmungsstörungen werden grundsätzlich auf die Time in Bed (TIB) bezogen.

Weiterhin werden folgende Parameter bestimmt:

- die Gesamtschlafzeit (Total Sleep Time, TST),
- die gesamte Bettzeit (Time in Bed, TIB),
- die gesamte Zeit in Minuten für jedes einzelne Schlafstadium,
- der prozentuale Anteil der einzelnen Schlafstadien an der TST,
- die Anzahl und Indices der Arousal bezogen auf die TST,
- der Anteil der Wachzeiten zwischen „Lichtaus“ und „Lichtan“,
- die Schlaffeffizienz ($=TST/TIB \cdot 100$),
- die Schlaflatenz (=Zeit von „Lichtaus“ bis zum ersten nREM2)
- Wake after Sleep Onset (=Wachzeit während der Schlafphase, WASO = TIB-Schlaflatenz-TST).

Von allen in die Studie aufgenommenen Patienten werden nur die in die Datenanalyse eingeschlossen, die tatsächlich eine nCPAP-Therapie erhalten. Weiterhin werden die Patienten ausgeschlossen, deren Polysomnographiedaten aus der Diagnostiknacht und/oder zweiten Therapienacht fehlen. Als letztes werden die Patienten mit initialem CSAS ausgeschlossen.

Für die Datenanalyse steht somit ein Ausgangskollektiv von Patienten mit nCPAP-Therapie zur Verfügung, die in der Diagnostiknacht einen $AHI \geq 5/h$ haben, wobei mehr als die Hälfte der Atmungsstörungen obstruktiv oder gemischt sein müssen (Patienten mit OSAS).

Im zweiten Schritt werden dann Patienten bestimmt, die in der zweiten Therapienacht einen obstruktiven $AHI < 5/h$ und einen zentralen $AI \geq 5/h$ (CompSAS) haben. Diese werden mit den übrigen Patienten des Ausgangskollektivs (kein CompSAS) verglichen.

Dann werden aus den Daten von der Therapiekontrolle nach drei Monaten (Visit 2) erneut die Patienten bestimmt, die weiterhin o.g. Kriterien der CompSAS erfüllen und mit den Patienten, die jetzt kein CompSAS mehr haben, verglichen. Außerdem werden Patienten gesucht, bei denen in der Kontrolluntersuchung nach 8-16 Wochen eine neu aufgetretene CompSAS vorliegt.

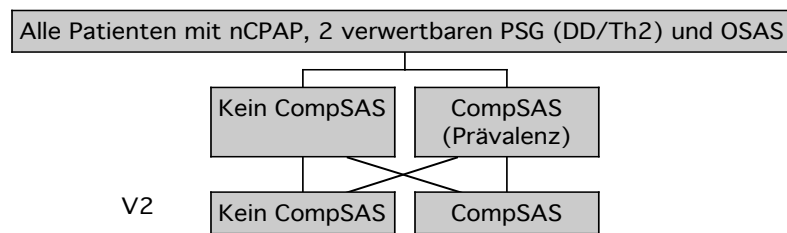


Abbildung 8: Datenauswertung: Im ersten Schritt werden aus allen Patienten diejenigen gesucht, die eine nCPAP-Therapie erhielten, von denen 2 verwertbare PSGs zur Verfügung stehen und die in der ersten Diagnostiknacht ein OSAS aufwiesen. Dann werden alle Patienten gesucht, die in der 2. nCPAP-Nacht ein CompSAS haben (V1). Nach 3 Monaten (V2) werden erneut Patienten mit und ohne CompSAS unterschieden und mit den Daten aus V1 verglichen.

2.4 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgt mit dem Softwarepaket SPSS Version 15.01 der SPSS Corp. (Chicago IL, USA).

Zur Kollektivbeschreibung werden Mittelwerte und Standardabweichungen berechnet. Für die Prävalenzberechnungen (Anteil Patienten mit CompSAS am jeweiligen Kollektiv) werden die 95 % Konfidenzintervalle ermittelt. Für inferenzstatistische Vergleiche der Kollektive mit und ohne CompSAS zum Zeitpunkt V1 (2. Therapienacht) und V2 (Therapiekontrolle nach 3 Monaten) wird je nach Verteilung der analysierten Variablen und Größe bzw. Größenunterschied der zu vergleichenden Gruppen mit und ohne CompSAS der t-Test nach Student oder der nichtparametrische Mann-Whitney-U-Test angewendet [Bortz 2005]. Als Irrtumswahrscheinlichkeit wird $\alpha = 0,05$ (beidseitig) vereinbart. Falls nicht anders beschrieben, werden die Mittelwerte \pm Standardabweichung angegeben.

3 Ergebnisse

3.1 Kollektivbeschreibung

3.1.1 Gesamtkollektiv

Aus dem Patientenkollektiv von 1005 Patienten, die mit dem Verdacht einer Schlafbezogenen Atmungsstörung an das Schlafmedizinische Zentrum Marburg überwiesen wurden, mussten bereits initial 8 Patienten (davon 3 männlich und 5 weiblich) aufgrund von mangelnder Introspektionsfähigkeit und weitere 10 (4 männlich, 6 weiblich) aufgrund von mangelnden Sprachkenntnissen aus der Untersuchung gemäß den Ausschlusskriterien ausgeschlossen. Folgende Kollektive wurden gebildet und werden in Abbildung 9 veranschaulicht.

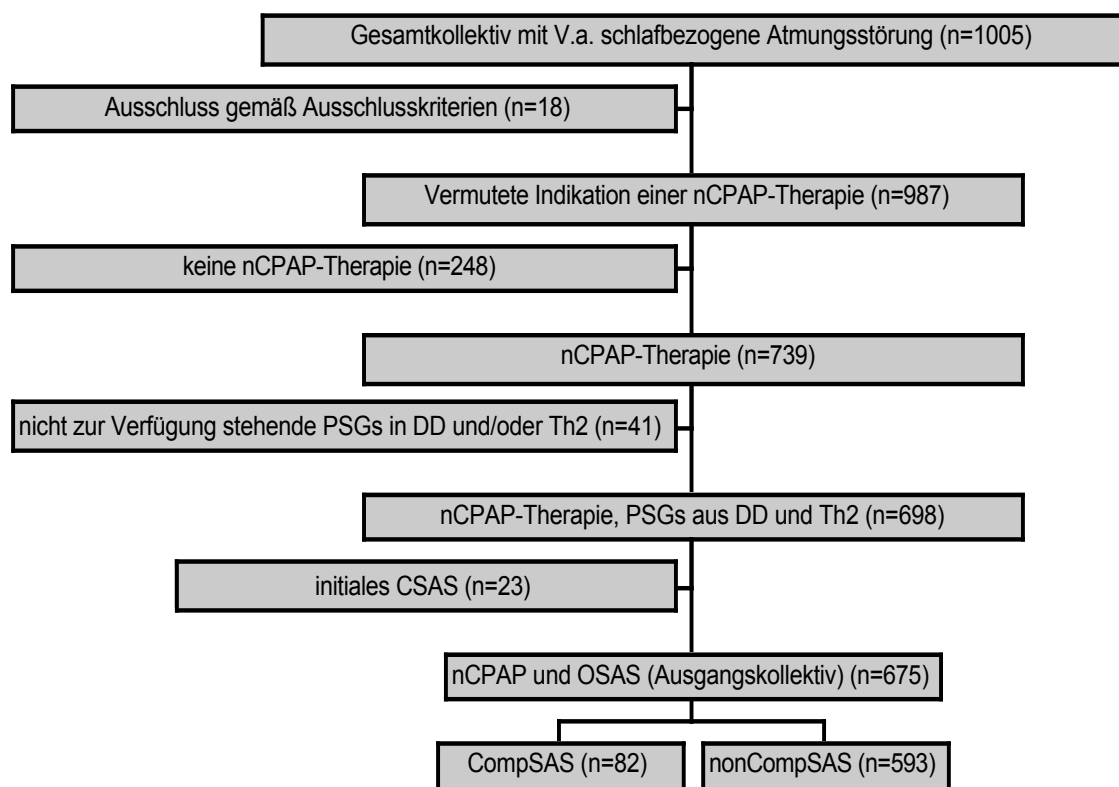


Abbildung 9: Art und Größe(n) der gebildeten Kollektive in VI

Unter den 987 verbleibenden Patienten befanden sich 828 Männer und 159 Frauen im Alter von 18 bis 83 Jahren, das mittlere Alter lag bei $55,3 \pm 12,4$ Jahren (*Alle Angaben als: Mittelwert \pm Standardabweichung*). Das auf die Körpergröße bezogene Gewicht aller Patienten, der sog. Body Mass Index (BMI), lag im Mittel bei $31,53 \pm 5,87$.

Von diesen 987 Patienten erhielten 739 eine nCPAP-Therapie. Davon waren 636 Männer und 103 Frauen im Alter von 23 bis 82 Jahren. Das mittlere Alter betrug $56,0 \pm 11,6$ Jahre, der mittlere BMI $32,15 \pm 5,69$. Die 248 Patienten ohne Indikation zur nCPAP-Therapie wurden aus der weiteren Datenanalyse ausgeschlossen. Weiterhin wurden 41 Patienten aufgrund nicht verwertbarer Polysomnographiedaten aus der Diagnostiknacht (DD) und/oder zweiten Therapienacht (Th2) ausgeschlossen, so dass eine Gruppe von 698 Patienten mit initialem OSAS oder CSAS übrig blieb. Davon waren 602 Männer und 96 Frauen im Alter von 23 bis 82 Jahren. Eine nähere Beschreibung dieses Kollektivs befindet sich im Anhang (Kapitel 6.1).

Als letztes wurden 23 Patienten, 21 Männer und 2 Frauen, mit initialem CSAS (nach Definition in 2.3) ausgeschlossen. Die klinischen und anthropometrischen Daten, sowie die Polysomnographiedaten der differenzialdiagnostischen Nacht (DD) und der 2. Therapienacht (Th2) für diese Patienten sind den Tabelle 4 und 5 zu entnehmen. Der nCPAP-Druck dieser 23 Patienten in der Therapienacht im Mittel bei $5,84 \pm 1,32$ mm H₂O.

Tabelle 4: Anthropometrische und klinische Daten der 23 Patienten mit CSAS

	Mittelwert \pm SD
Alter (Jahre)	$59,5 \pm 12,1$
Größe (m)	$1,75 \pm 0,08$
Gewicht (kg)	$95,02 \pm 17,71$
BMI	$30,99 \pm 5,66$
systolischer Blutdruck (mmHg)	$139,7 \pm 19,3$
diastolischer Blutdruck (mmHg)	$84,7 \pm 10,3$
ESS-Wert	$9,2 \pm 4,5$

Tabelle 5: Polysomnographiedaten der 23 Patienten mit CSAS

	1. DD-Nacht Mittelwert \pm SD	2. Therapienacht nCPAP Mittelwert \pm SD
TIB Dauer (min)	486 \pm 107	503 \pm 419
TST Dauer (min)	307 \pm 73	346 \pm 355
Schlafeffizienz (%)	63,64 \pm 11,99	70,01 \pm 15,01
Schlaflatenz (min)	47 \pm 42	38 \pm 33
Anteil nREM1 (%)	17,13 \pm 12,94	11,31 \pm 7,04
Anteil nREM2 (%)	44,74 \pm 12,55	47,77 \pm 11,51
Anteil nREM3/4 (%)	19,57 \pm 8,86	21,05 \pm 7,08
Anteil REM (%)	18,76 \pm 7,21	20,02 \pm 5,61
WASO (min)	132 \pm 66	138 \pm 112
Anzahl Apnoen	170 \pm 107	60 \pm 76
Apnoe-Index	20,83 \pm 12,61	7,02 \pm 8,64
Obstruktive Apnoen	4,13 \pm 8,95	0,26 \pm 1,05
Gemischte Apnoen	18,30 \pm 28,13	4,00 \pm 7,59
Zentrale Apnoen	147,78 \pm 95,19	55,43 \pm 70,99
CAI	18,17 \pm 11,38	6,51 \pm 8,05
Anzahl Hypopnoen	33 \pm 33	11 \pm 25
Hypopnoe-Index	4,03 \pm 3,81	2,35 \pm 6,00
Anzahl Apnoen/Hypopnoen	203 \pm 110	70 \pm 83
AHI	24,86 \pm 12,56	9,37 \pm 12,69
RDI	30,33 \pm 14,26	7,72 \pm 8,88
SaO₂	93,8 \pm 2,4	95,0 \pm 1,9

3.1.2 Patienten mit OSAS und nCPAP-Therapie (Studienkollektiv)

Für die Datenanalyse stand nun ein Studienkollektiv von 675 Patienten mit OSAS zur Verfügung, bei denen erstmals eine nCPAP-Therapie erfolgte und bei denen komplette Polysomnographiedaten aus der Diagnostiknacht und der 2. Therapienacht vorlagen. Dieses bestand aus 581 Männern und 94 Frauen im Alter von 23 bis 82 Jahren. Die anthropometrischen und klinischen Daten, sowie die Polysomnographiedaten der differenzialdiagnostischen Nacht (DD) und der 2. Therapienacht (Th2) sind aus Tabelle 6 und Tabelle 7 zu entnehmen. Diese 675 Patienten wurden in der Therapienacht im Mittel mit einem nCPAP-Druck von $7,39 \pm 1,79$ cmH₂O behandelt.

Tabelle 6: Anthropometrische und klinische Daten der 675 Patienten mit nCPAP-Therapie und initialem OSAS

	Mittelwert \pm SD
Alter (Jahre)	55,9 \pm 11,5
Größe (m)	1,76 \pm 0,09
Gewicht (kg)	99,69 \pm 19,18
BMI	32,24 \pm 5,72
systolischer Blutdruck (mmHg)	135,6 \pm 17,3
diastolischer Blutdruck (mmHg)	85,5 \pm 10,6
ESS-Wert	10,9 \pm 4,8

Tabelle 7: Polysomnographiedaten der 675 Patienten mit nCPAP-Therapie und initialem OSAS

	1. DD-Nacht Mittelwert \pm SD	2. Therapienacht nCPAP Mittelwert \pm SD
TIB Dauer (min)	491 \pm 58	477 \pm 51
TST Dauer (min)	344 \pm 82	349 \pm 70
Schlafeffizienz (%)	70,37 \pm 15,51	73,75 \pm 12,65
Schlaflatenz (min)	30 \pm 35	30 \pm 27
Anteil nREM1 (%)	16,08 \pm 14,18	9,06 \pm 7,22
Anteil nREM2 (%)	51,56 \pm 13,53	45,39 \pm 12,00
Anteil nREM3/4 (%)	15,24 \pm 9,96	23,31 \pm 10,11
Anteil REM (%)	17,22 \pm 7,08	22,36 \pm 6,96
WASO (min)	117 \pm 71	100 \pm 65
Anzahl Apnoen	138 \pm 154	21 \pm 38
Apnoe-Index	16,74 \pm 18,46	2,66 \pm 4,74
Obstruktive Apnoen	75,87 \pm 110,18	2,19 \pm 12,19
Gemischte Apnoen	49,07 \pm 88,37	3,00 \pm 12,12
Zentrale Apnoen	12,75 \pm 26,05	16,00 \pm 28,89
CAI	1,55 \pm 3,13	2,01 \pm 3,60
Anzahl Hypopnoen	126 \pm 102	17 \pm 26
Hypopnoe-Index	15,41 \pm 12,29	2,08 \pm 3,23
Anzahl Apnoen/Hypopnoen	263 \pm 177	38 \pm 51
AHI	32,14 \pm 21,07	4,74 \pm 6,24
RDI	35,62 \pm 21,18	5,80 \pm 7,29
SaO₂	92,7 \pm 2,9	94,5 \pm 1,8

Aus dem Studienkollektiv entwickelten 82 Patienten in der 2. Therapienacht ein CompSAS und 593 Patienten entwickelten kein CompSAS. Die Kollektive mit und ohne CompSAS werden in Kapitel 3.3 genauer beschrieben und gegenübergestellt.

3.2 Prävalenz

Von den 675 Patienten mit nCPAP-Therapie und initialem OSAS hatten 82 in der 2. Therapienacht ein CompSAS. Das entspricht einer Prävalenz von 12,15 % (Abbildung 10). Mit 95 %iger Wahrscheinlichkeit liegt die Prävalenz zwischen 9,7 % und 14,6 %.

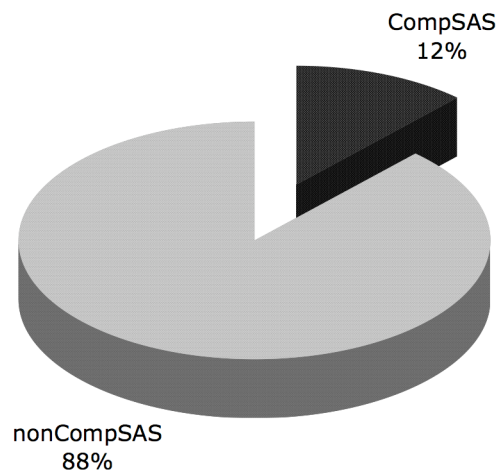


Abbildung 10: Prävalenz des CompSAS

Unter der eher sinnvollen Annahme, dass sich die 41 Patienten mit fehlenden Polysomnographiedaten nicht systematisch von den 675 Patienten mit komplettem Datensatz unterscheiden ist diese Prävalenzangabe als erwartungstreue Schätzung der „wahren“ Prävalenz der CompSAS in der ersten Nacht mit stabiler nCPAP-Therapie anzusehen.

Da diese sinnvolle Annahme aber letztendlich nicht sicher beweisbar ist, werden im Folgenden zusätzlich zur erwartungstreuen Prävalenzschätzung die untere mathematisch-logische Grenze der Prävalenz der CompSAS und die obere mathematisch-logische Grenze der Prävalenz der CompSAS angegeben.

Würde bei allen 41 Patienten, die allein aufgrund von fehlenden Polysomnographiedaten aus der Analyse ausgeschlossen wurden, ein initiales OSAS, jedoch in der 2. Therapienacht kein CompSAS gefunden werden, käme man auf eine untere mathematisch-logische Grenze der Prävalenz des CompSAS von 11,45 % (82 von $675 + 41 = 716$ Patienten).

Unter der ebenso bzw. aufgrund der Datenlage noch unrealistischeren Annahme, dass sich bei all diesen 41 Patienten in der 2. Therapienacht ein CompSAS entwickeln

würde, ergibt sich die obere mathematisch-logische Grenze der Prävalenz der CompSAS mit $82 + 41 = 123$ von $675 + 41 = 716$ Patienten als 17,18 %.

3.3 Vergleich der Kollektive mit und ohne CompSAS

3.3.1 Anthropometrische und klinische Daten

Von den 82 Patienten mit CompSAS waren 71 männlich und 11 weiblich, das entspricht einem Anteil von 86,59 % Männer und 13,41 % Frauen. Von den 593 Patienten mit reinem OSAS unter Therapie waren 510 männlich und 83 weiblich, das entspricht einem Anteil von 86 % Männer und 13,99 % Frauen. Somit ist das Verhältnis von Männern und Frauen in beiden Kollektiven mit und ohne CompSAS nahezu gleich.

Ein signifikanter Unterschied ergab sich im Alter: Die Altersspanne der Patienten mit CompSAS reichte von 38 bis 81 Jahren. Im Mittel waren diese Patienten $59,8 \pm 9,7$ Jahre alt. Patienten ohne CompSAS waren zwischen 23 und 82 Jahre alt, bei einem mittleren Alter von $55,5 \pm 11,6$ Jahren. Patienten mit CompSAS waren somit im Durchschnitt 4,3 Jahre älter.

In Größe, Gewicht, BMI und Blutdruck konnte kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit und ohne CompSAS festgestellt werden. Der nahezu identische ESS-Wert lässt auf eine sehr ähnliche Ausprägung der Tagesschläfrigkeit schließen. Die Werte hierzu können Tabelle 8 entnommen werden.

Tabelle 8: Vergleich anthropometrischer und klinischer Daten der Patienten mit und ohne CompSAS (Signifikante Ergebnisse werden in Fettdruck dargestellt; *p*: Irrtumswahrscheinlichkeit gemäß U-Test)

	CompSAS, n=82 Mittelwert \pm SD	nonCompSAS, n=593 Mittelwert \pm SD	<i>p</i>
Alter (Jahre)	59,8 \pm 9,7	55,5 \pm 11,6	0,001
Größe (m)	1,75 \pm 0,08	1,75 \pm 0,09	0,212
Gewicht (kg)	97,69 \pm 18,28	99,97 \pm 19,30	0,344
BMI	31,79 \pm 5,34	32,29 \pm 5,77	0,516
systolischer Blutdruck (mmHg)	136,1 \pm 19,3	135,5 \pm 17,0	0,910
diastolischer Blutdruck (mmHg)	85,9 \pm 10,6	85,4 \pm 10,6	0,678
ESS-Wert	10,8 \pm 4,8	11,0 \pm 4,8	0,820

3.3.2 Atmungsparameter

Bereits in der differentialdiagnostischen Nacht ergab sich ein signifikanter Unterschied für die Anzahl der Apnoen, sowie den AHI bei Patienten mit und ohne CompSAS. Patienten, die unter nCPAP-Therapie ein CompSAS entwickelten, hatten schon ohne Therapie im Durchschnitt 55 Apnoen mehr pro Nacht. Der AHI betrug $37,51 \pm 19,51$ bei Patienten mit CompSAS und $31,39 \pm 21,18$ bei Patienten ohne CompSAS. Dieser Unterschied wurde vor allem durch die zentralen und gemischten Apnoen verursacht. Patienten mit CompSAS hatten im Mittel 29 ± 37 zentrale und 89 ± 106 gemischte Apnoen, der CAI lag bei $3,51 \pm 4,32$. Bei Patienten ohne CompSAS waren es 11 ± 23 zentrale, 43 ± 84 gemischte Apnoen und ein CAI von $1,28 \pm 2,84$. Tabelle 9 zeigt eine Übersicht dieser Werte. Abbildung 11 veranschaulicht die Zusammensetzung von obstruktiven, gemischten und zentralen Apnoen bei Patienten mit und ohne CompSAS.

Tabelle 9: Vergleich der Atmungsparameter in der DD-Nacht der Patienten mit und ohne CompSAS (Signifikante Ergebnisse werden in Fettdruck dargestellt; *p*: Irrtumswahrscheinlichkeit gemäß U-Test)

	CompSAS, n=82 Mittelwert \pm SD	nonCompSAS, n=593 Mittelwert \pm SD	p
Anzahl Apnoen	186 \pm 153	131 \pm 153	<0,001
Apnoe-Index	22,87 \pm 18,69	15,90 \pm 18,29	<0,001
Obstruktive Apnoen	68,54 \pm 109,31	76,88 \pm 110,36	0,900
Gemischte Apnoen	88,77 \pm 105,87	43,59 \pm 84,32	<0,001
Zentrale Apnoen	29,02 \pm 36,66	10,51 \pm 23,39	<0,001
CAI	3,51 \pm 4,32	1,28 \pm 2,84	<0,001
Anzahl Hypopnoen	122 \pm 101	126 \pm 102	0,649
Hypopnoe-Index	14,65 \pm 11,54	15,52 \pm 12,39	0,548
Anzahl Apnoen/Hypopnoen	309 \pm 161	257 \pm 178	0,013
AHI	37,51 \pm 19,51	31,39 \pm 21,18	0,003
RDI	40,71 \pm 19,10	35,06 \pm 21,35	0,085
SaO ₂	92,4 \pm 3,2	92,7 \pm 2,9	0,367

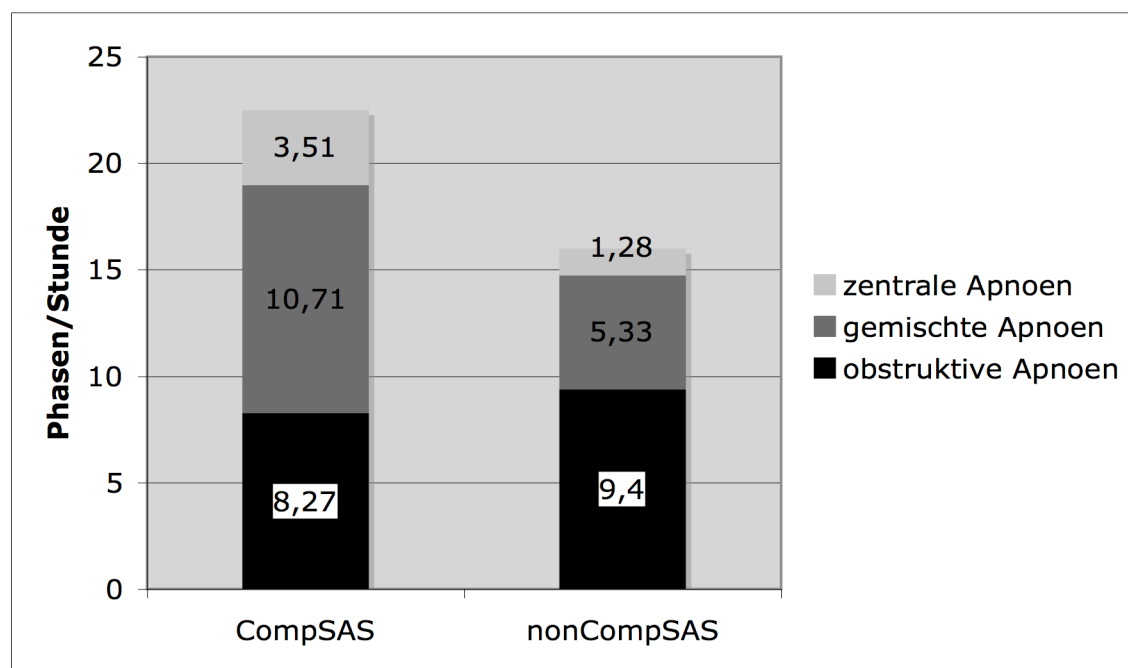


Abbildung 11: Zusammensetzung von obstruktiven, gemischten und zentralen Apnoen in der DD-Nacht bei Patienten mit und ohne CompSAS

In der 2. nCPAP-Nacht zeigte sich ein signifikanter Unterschied von 67 Apnoen mehr und ein um 9,27 höherer AHI bei den Patienten mit CompSAS. Diese hatten der Definition entsprechend mit 75 \pm 40 zentralen Apnoen einen CAI von über 5, nämlich 9,30 \pm 1,03, während dieser bei Patienten ohne CompSAS 1,00 \pm 1,75 betrug. Bei den obstruktiven und gemischten Apnoen zeigte sich dagegen kein bedeutsamer Unterschied. Auch die nCPAP-Drücke zeigten sich mit 7,52 \pm 1,58 cmH₂O im Mittel

bei Patienten mit CompSAS und $7,38 \pm 1,83$ cmH₂O bei Patienten ohne CompSAS nahezu identisch. Die weiteren Werte sind in Tabelle 10 dargestellt.

Tabelle 10: Vergleich der Atmungsparameter in der Th2-Nacht der Patienten mit und ohne CompSAS (Signifikante Ergebnisse werden in Fettdruck dargestellt; *p*: Irrtumswahrscheinlichkeit gemäß U-Test)

	CompSAS, n=82 Mittelwert \pm SD	nonCompSAS, n=593 Mittelwert \pm SD	<i>p</i>
Anzahl Apnoen	80 \pm 42	13 \pm 29	<0,001
Apnoe-Index	9,96 \pm 5,09	1,66 \pm 3,69	<0,001
Obstruktive Apnoen	1,84 \pm 4,19	2,24 \pm 12,92	0,135
Gemischte Apnoen	3,39 \pm 5,98	2,95 \pm 12,74	<0,001
Zentrale Apnoen	74,55 \pm 40,39	7,93 \pm 13,75	<0,001
CAI	9,30 \pm 1,03	1,00 \pm 1,75	<0,001
Anzahl Hypopnoen	24 \pm 39	16 \pm 25	0,188
Hypopnoe-Index	2,93 \pm 4,42	1,96 \pm 3,01	0,226
Anzahl Apnoen/Hypopnoen	104 \pm 63	29 \pm 41	<0,001
AHI	12,89 \pm 7,32	3,62 \pm 5,16	<0,001
RDI	16,29 \pm 8,61	4,59 \pm 6,08	<0,001
SaO ₂	94,4 \pm 2,0	94,6 \pm 1,8	0,863
Mittlerer nCPAP-Druck (cmH ₂ O)	7,52 \pm 1,58	7,38 \pm 1,83	0,501

3.3.3 Schlaf

Hinsichtlich der Schlafparameter in der differenzialdiagnostischen Nacht unterschieden sich die Patienten mit CompSAS nicht signifikant von den Patienten ohne CompSAS (siehe Tabelle 11).

Tabelle 11: Vergleich der Schlafparameter in der DD-Nacht der Patienten mit und ohne CompSAS (Signifikante Ergebnisse werden in Fettdruck dargestellt; *p*: Irrtumswahrscheinlichkeit gemäß U-Test)

	CompSAS, n=82 Mittelwert \pm SD	nonCompSAS, n=593 Mittelwert \pm SD	<i>p</i>
TIB Dauer (min)	497 \pm 54	491 \pm 58	0,447
TST Dauer (min)	341 \pm 88	344 \pm 82	0,733
Schlafeffizienz (%)	69,47 \pm 15,55	70,49 \pm 15,52	0,558
Schlaflatenz (min)	36 \pm 45	29 \pm 34	0,204
Anteil nREM1 (%)	17,69 \pm 14,74	15,86 \pm 14,10	0,286
Anteil nREM2 (%)	50,36 \pm 14,83	51,72 \pm 13,35	0,429
Anteil nREM3/4 (%)	13,99 \pm 9,08	15,40 \pm 10,07	0,290
Anteil REM (%)	18,06 \pm 7,38	17,11 \pm 7,04	0,395
WASO (min)	119 \pm 67	117 \pm 71	0,657

In der 2. nCPAP-Nacht (Th2) konnte ein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Schlaffeffizienz, der WASO und des nREM1-Schlaf-Anteils festgestellt werden. Patienten mit CompSAS hatten im Mittel einen nREM1-Anteil von $11,23 \pm 8,80 \%$, Patienten ohne CompSAS von $8,76 \pm 6,93 \%$. Die Schlaffeffizienz betrug $71,04 \pm 11,76 \%$ bei Patienten mit CompSAS und $74,12 \pm 12,73 \%$ bei Patienten ohne CompSAS. Die WASO war bei Patienten mit CompSAS mit $114 \pm 72,19$ Minuten 16 Minuten länger als bei Patienten ohne CompSAS (siehe Tabelle 12).

Tabelle 12: Vergleich der Schlafparameter in der Th2-Nacht der Patienten mit und ohne CompSAS (Signifikante Ergebnisse werden in Fettdruck dargestellt; P: Irrtumswahrscheinlichkeit gemäß U-Test)

	CompSAS, n=82 Mittelwert \pm SD	nonCompSAS, n=593 Mittelwert \pm SD	p
TIB Dauer (min)	482 \pm 52	477 \pm 51	0,302
TST Dauer (min)	341 \pm 68	350 \pm 70	0,203
Schlaffeffizienz (%)	71,04 \pm 11,76	74,12 \pm 12,73	0,010
Schlaflatenz (min)	32 \pm 25	30 \pm 27	0,232
Anteil nREM1 (%)	11,23 \pm 8,80	8,76 \pm 6,93	0,015
Anteil nREM2 (%)	44,81 \pm 12,84	45,47 \pm 11,89	0,471
Anteil nREM3/4 (%)	22,10 \pm 10,52	23,47 \pm 10,05	0,263
Anteil REM (%)	21,93 \pm 6,67	22,42 \pm 6,99	0,635
WASO (min)	114 \pm 72,19	98 \pm 63	0,006

Abbildung 12 veranschaulicht die wesentlichen Polysomnographiedaen bei Patienten mit und ohne CompSAS.

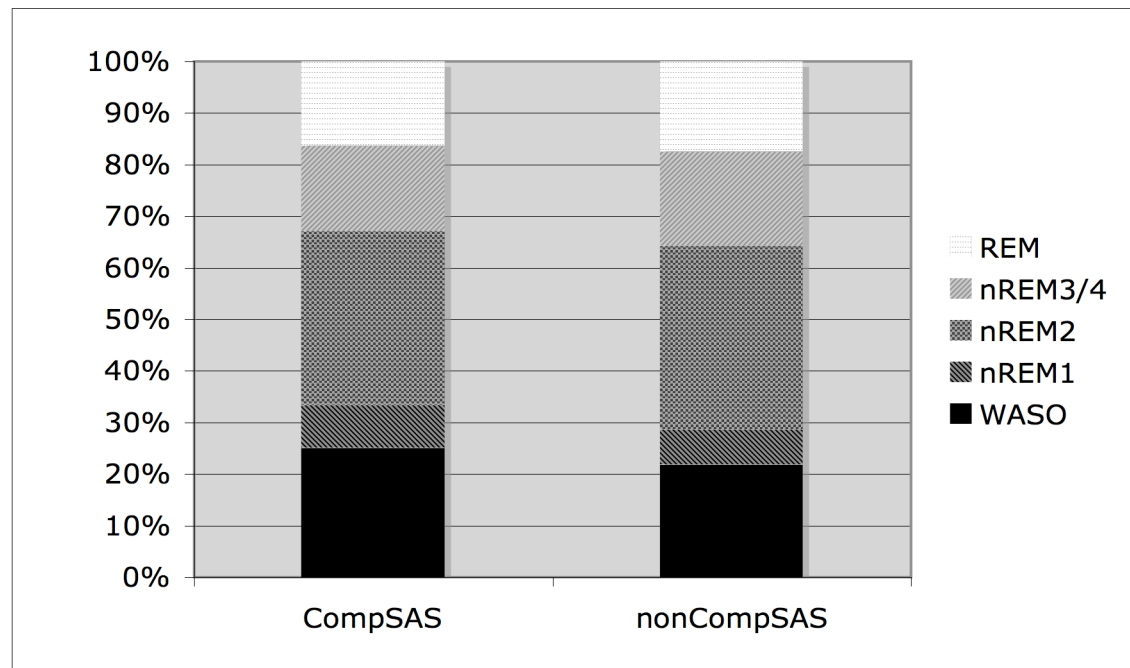


Abbildung 12: Verteilung der Schlafstadien in der Th2-Nacht bei Patienten mit und ohne CompSAS

3.4 CPAP-Kontrolle nach 3 Monaten

3.4.1 Kollektive

Aus dem Gesamtkollektiv der Patienten, die sich nach 3 Monaten zur nCPAP-Therapiekontrolle (V2) wiedervorge stellt haben, ergaben sich folgende Unterkollektive:

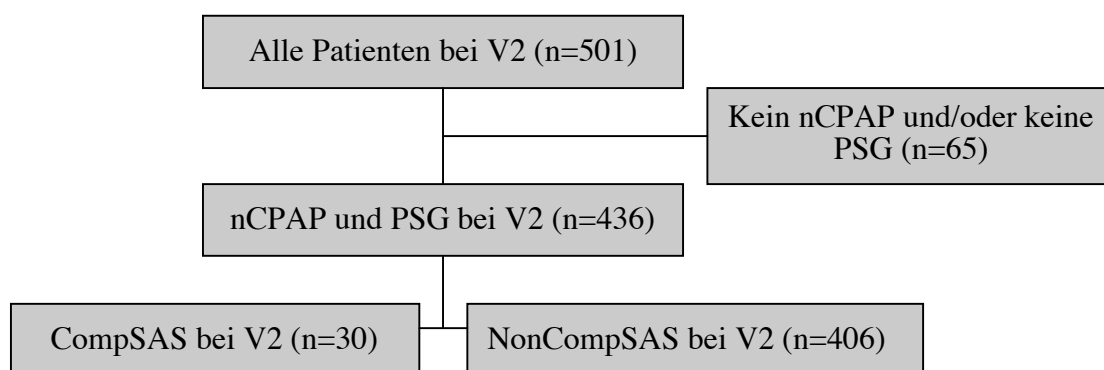


Abbildung 13: Kollektivbeschreibung in der nCPAP-Therapiekontrolle nach ca. 3 Monaten (V2)

Von den 675 Patienten des Studienkollektivs haben sich 501 Patienten nach 3 Monaten zur nCPAP-Therapie-Kontrolle wiedervorge stellt. Davon waren 434 Männer und 67 Frauen im Alter von 24 bis 82 Jahren. Das Durchschnittsalter lag bei $56,0 \pm 11,2$ Jahren,

der durchschnittliche BMI bei $32,48 \pm 5,65$. 174 Patienten erschienen nicht zur Kontrolluntersuchung. Als Ursache hierfür sind beispielsweise gesundheitspolitische Gründe, wie die zunehmende Restriktion von Kontrollen durch den Kostenträger oder die Entfernung Marburgs zum Wohnort zu nennen.

Von den 501 Patienten wurden 65 Patienten aufgrund von Therapieabbruch, Umstellung auf eine andere Therapieform oder fehlenden Polysomnographiedaten ausgeschlossen. Letzteres lag zum Teil daran, dass von den Kostenträgern ambulante Kontrollen vorgeschrieben wurden. Unter den verbleibenden 436 Patienten waren 383 Männer und 53 Frauen im Alter von 24 bis 82 Jahren. Die Tabellen 13 und 14 zeigen anthropometrische und polysomnographische Daten dieser Patienten.

Tabelle 13: Anthropometrische und klinisch Daten der 436 Patienten mit nCPAP-Therapie nach 3 Monaten

	Mittelwert \pm SD
Alter (Jahre)	$55,9 \pm 11,2$
Größe (m)	$1,76 \pm 8,46$
Gewicht (kg)	$100,15 \pm 18,82$
BMI	$32,27 \pm 5,62$
systolischer Blutdruck (mmHg)	$132,3 \pm 15,8$
diastolischer Blutdruck (mmHg)	$82,1 \pm 9,8$
ESS-Wert	$6,5 \pm 3,7$

Tabelle 14: Polysomnographiedaten der 436 Patienten mit nCPAP-Therapie nach 3 Monaten

	nCPAP-Kontrolle Mittelwert \pm SD
TIB Dauer (min)	475 \pm 51
TST Dauer (min)	355 \pm 70
Schlafeffizienz (%)	74,98 \pm 13,03
Schlaflatenz (min)	25 \pm 23
Anteil nREM1 (%)	9,49 \pm 7,35
Anteil nREM2 (%)	48,40 \pm 10,98
Anteil nREM3/4 (%)	21,73 \pm 9,78
Anteil REM (%)	20,43 \pm 6,05
WASO (min)	78 \pm 59
Anzahl Apnoen	15 \pm 34
Apnoe-Index	1,91 \pm 4,46
Obstruktive Apnoen	0,63 \pm 2,99
Gemischte Apnoen	1,24 \pm 5,86
Zentrale Apnoen	12,94 \pm 30,79
CAI	1,66 \pm 4,01
Anzahl Hypopnoen	14 \pm 33
Hypopnoe-Index	1,82 \pm 4,17
Anzahl Apnoen/Hypopnoen	29 \pm 51
AHI	3,74 \pm 6,54
RDI	3,91 \pm 6,91
SaO₂	94,8 \pm 1,6
Mittlerer nCPAP-Druck (cmH₂O)	8,13 \pm 2,07

Von diesen 436 Patienten lag bei Therapiekontrolle bei 30 ein CompSAS (im Folgenden als CompSAS(V2) bezeichnet) vor. Diese Patienten waren zwischen 42 und 67 Jahre alt, das mittlere Alter lag bei $60,9 \pm 9,1$ Jahren.

Bei 406 Patienten im Alter von 24 bis 82 wurde kein CompSAS(V2) vorgefunden. Das mittlere Alter dieser Patienten betrug $55,2 \pm 11,3$ Jahre. Die anthropometrischen und klinischen Daten dieser beiden Patientengruppen, sowie die Polysomnographiedaten sind in Tabelle 15, 16 und 17 gegenübergestellt.

3.4.2 Vergleich der Kollektive mit und ohne CompSAS nach 3 Monaten

Anthropometrische und klinische Daten

Von den 30 Patienten mit CompSAS(V2) nach 3 Monaten, waren 22 männlich und 8 weiblich, das entspricht einem Anteil von 73,33 % Männer und 26,67 % Frauen. Von den 406 Patienten ohne CompSAS(V2) waren 361 männlich und 45 weiblich, das entspricht einem Anteil von 88,91 % Männer und 11,08 % Frauen.

Wieder fand sich ein signifikanter Unterschied im Alter: Patienten mit CompSAS(V2) waren im Durchschnitt 5,7 Jahre älter. Der diastolische Blutdruck war bei Patienten mit CompSAS ($78,4 \pm 11,5$ mmHg) signifikant niedriger, als bei Patienten ohne CompSAS ($82,4 \pm 9,6$ mmHg).

In Größe, Gewicht, BMI und ESS-Wert konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Die Werte können Tabelle 17 entnommen werden.

Tabelle 15: Vergleich anthropometrischer und klinischer Daten der Patienten mit und ohne CompSAS(V2) bei nCPAP-Therapiekontrolle nach 3 Monaten
(Signifikante Ergebnisse werden in Fettdruck dargestellt; *P*: Irrtumswahrscheinlichkeit gemäß U-Test)

	<i>CompSAS(V2), n=30</i> <i>Mittelwert \pm SD</i>	<i>nonCompSAS(V2), n=406</i> <i>Mittelwert \pm SD</i>	<i>p</i>
Alter (Jahre)	60,9 \pm 9,1	55,2 \pm 11,3	0,005
Größe (m)	1,75 \pm 12	1,76 \pm 8,21	0,662
Gewicht (kg)	94,81 \pm 17,89	100,54 \pm 18,84	0,167
BMI	30,78 \pm 3,91	32,38 \pm 5,71	0,290
Syst. Blutdruck (mmHg)	136,2 \pm 15,1	131,9 \pm 15,8	0,071
Diast. Blutdruck (mmHg)	78,4 \pm 11,5	82,4 \pm 9,6	0,036
ESS-Wert	7,3 \pm 3,9	6,5 \pm 3,7	0,301

Atmungsparameter

Patienten mit CompSAS(V2) hatten im Durchschnitt 84 Apnoen mehr pro Nacht und der AHI war mit $14,47 \pm 10,05$ um 11,52 höher als bei Patienten ohne CompSAS(V2). Dieser Unterschied wurde fast ausschließlich durch die zentralen Apnoen verursacht. Dort ergab sich ein signifikanter Unterschied von 83 Apnoen mehr bei den Patienten mit CompSAS(V2). Der CAI bei Patienten mit CompSAS betrug erwartungsgemäß $11,46 \pm 7,99$, während Patienten ohne CompSAS einen CAI von nur $0,93 \pm 2,25$ hatten. Weitere Werte sind in Tabelle 18 dargestellt.

Tabelle 16: Vergleich der Atmungsparameter der Patienten mit und ohne CompSAS(V2) bei nCPAP-Therapiekontrolle nach 3 Monaten (Signifikante Ergebnisse werden in Fettdruck dargestellt; P: Irrtumswahrscheinlichkeit gemäß U-Test)

	CompSAS(V2), n=30 Mittelwert \pm SD	nonCompSAS(V2), n=406 Mittelwert \pm SD	P
Anzahl Apnoen	93 \pm 62	9 \pm 22	<0,001
Apnoe-Index	11,94 \pm 8,51	1,17 \pm 2,86	<0,001
Obstruktive Apnoen	0,57 \pm 1,57	0,63 \pm 3,07	0,759
Gemischte Apnoen	2,50 \pm 5,33	1,15 \pm 5,89	0,026
Zentrale Apnoen	90,17 \pm 58,68	7,23 \pm 17,24	<0,001
CAI	11,46 \pm 7,99	0,93 \pm 2,25	<0,001
Anzahl Hypopnoen	21 \pm 38	14 \pm 33	0,941
Hypopnoe-Index	2,53 \pm 4,47	1,77 \pm 4,15	0,976
Anzahl Apnoen/Hypopnoen	114 \pm 77	23 \pm 42	<0,001
AHI	14,47 \pm 10,05	2,95 \pm 5,43	<0,001
RDI	14,75 \pm 8,07	3,14 \pm 6,15	<0,001
SaO₂	94,8 \pm 1,7	94,8 \pm 1,6	0,831
Mittl. CPAP-Druck (cmH₂O)	7,59 \pm 1,57	8,17 \pm 2,09	0,243

Schlaf

Die Total Sleep Time und die Schlafeffizienz war bei Patienten mit CompSAS(V2) signifikant niedriger. Diese betrugen bei Patienten mit CompSAS 318 \pm 68 Minuten bzw. 66,25 \pm 13,31 % und bei Patienten ohne CompSAS 358 \pm 69 Minuten bzw. 75,62 \pm 12,79. Die WASO war mit 117 \pm 71 Minuten bei Patienten mit CompSAS signifikant höher als bei Patienten ohne CompSAS, bei denen sie nur 74,86 \pm 56,79 Minuten betrug. Tabelle 19 zeigt die genauen Werte.

Tabelle 17: Vergleich der Schlafparameter der Patienten mit und ohne CompSAS(V2) bei nCPAP-Therapiekontrolle nach 3 Monaten (Signifikante Ergebnisse werden in Fettdruck dargestellt; P: Irrtumswahrscheinlichkeit gemäß U-Test)

	<i>CompSAS(V2), n=30</i> <i>Mittelwert ± SD</i>	<i>nonCompSAS(V2), n=406</i> <i>Mittelwert ± SD</i>	<i>p</i>
TIB Dauer (min)	483 ± 48	474 ± 51	0,444
TST Dauer (min)	318 ± 68	358 ± 69	0,002
Schlafeffizienz (%)	66,25 ± 13,31	75,62 ± 12,79	<0,001
Schlaflatenz (min)	26 ± 19	24 ± 23	0,348
Anteil nREM1 (%)	10,51 ± 8,69	9,42 ± 7,24	0,741
Anteil nREM2 (%)	47,55 ± 10,89	48,46 ± 10,99	0,436
Anteil nREM3/4 (%)	22,39 ± 8,86	21,68 ± 9,85	0,415
Anteil REM (%)	19,55 ± 4,91	20,49 ± 6,12	0,505
WASO (min)	117 ± 71	74,86 ± 56,79	0,001

Abbildung 14 veranschaulicht die Zusammensetzung der einzelnen Schlafstadien bei Patienten mit und ohne CompSAS.

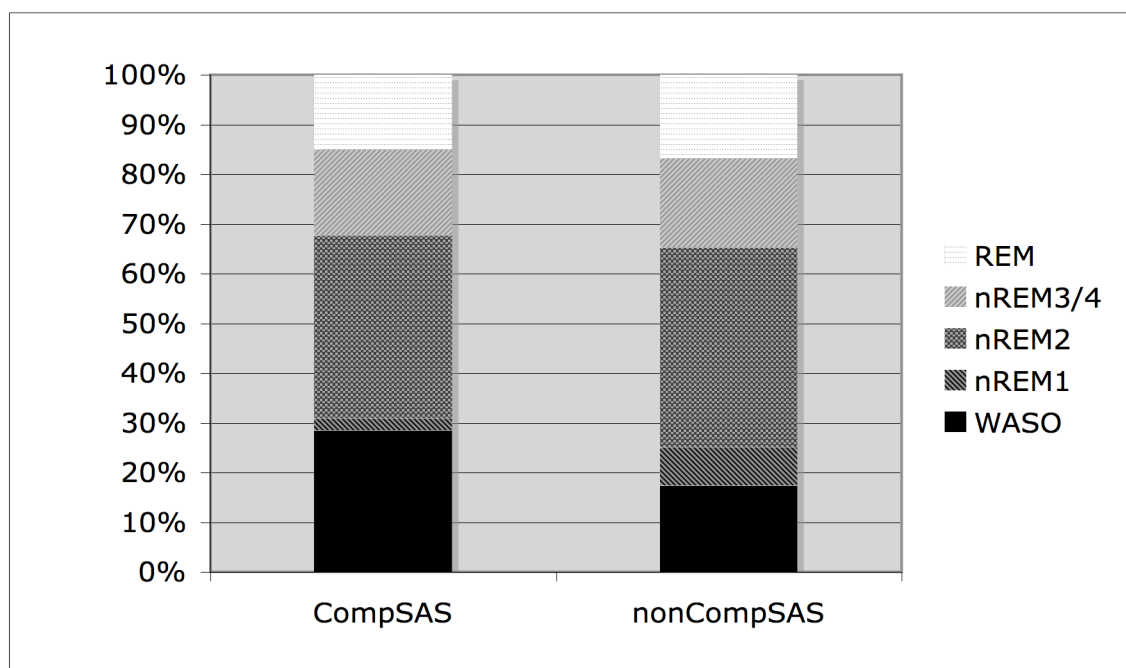


Abbildung 14: Zusammensetzung der Schlafstadien bei Therapiekontrolle (V2) bei Patienten mit und ohne CompSAS

3.5 Stabilität des CompSAS im Therapieverlauf

Von den 82 Patienten mit CompSAS in V1 kamen 62 nach 3 Monaten zur nCPAP-Therapiekontrolle. Für 54 dieser 62 Patienten standen technisch ausreichend gute Polysomnographiedaten der nCPAP-Kontrollnacht für die Datenanalyse zur Verfügung. Von den 593 Patienten ohne CompSAS in V1 kamen 439 nach 3 Monaten zur nCPAP-Therapiekontrolle. Bei 382 Patienten lagen auswertbare Polysomnographiedaten der nCPAP-Kontrollnacht vor. Die übrigen Patienten wurden aus der weiteren Datenanalyse ausgeschlossen, da entweder die nCPAP-Therapie nicht weitergeführt wurde oder keine auswertbare Polysomnographie durchgeführt wurde.

Im nächsten Schritt wurden 4 Kollektive gegenübergestellt: Patienten mit CompSAS in V1 (=CompSAS(V1)) und Patienten ohne CompSAS in V1 (=nonCompSAS(V1)) im Vergleich zu Patienten mit CompSAS in V2 (=CompSAS(V2)) und Patienten ohne CompSAS in V2 (=nonCompSAS(V2)). Von den 54 mit CompSAS(V1) wurde bei 14 eine CompSAS(V2) und 40 keine CompSAS(V2) diagnostiziert. Von den 382 Patienten ohne CompSAS(V1) lag bei 16 eine CompSAS(V2) und 366 weiterhin keine CompSAS(V2) vor (vgl. Abbildung 15).

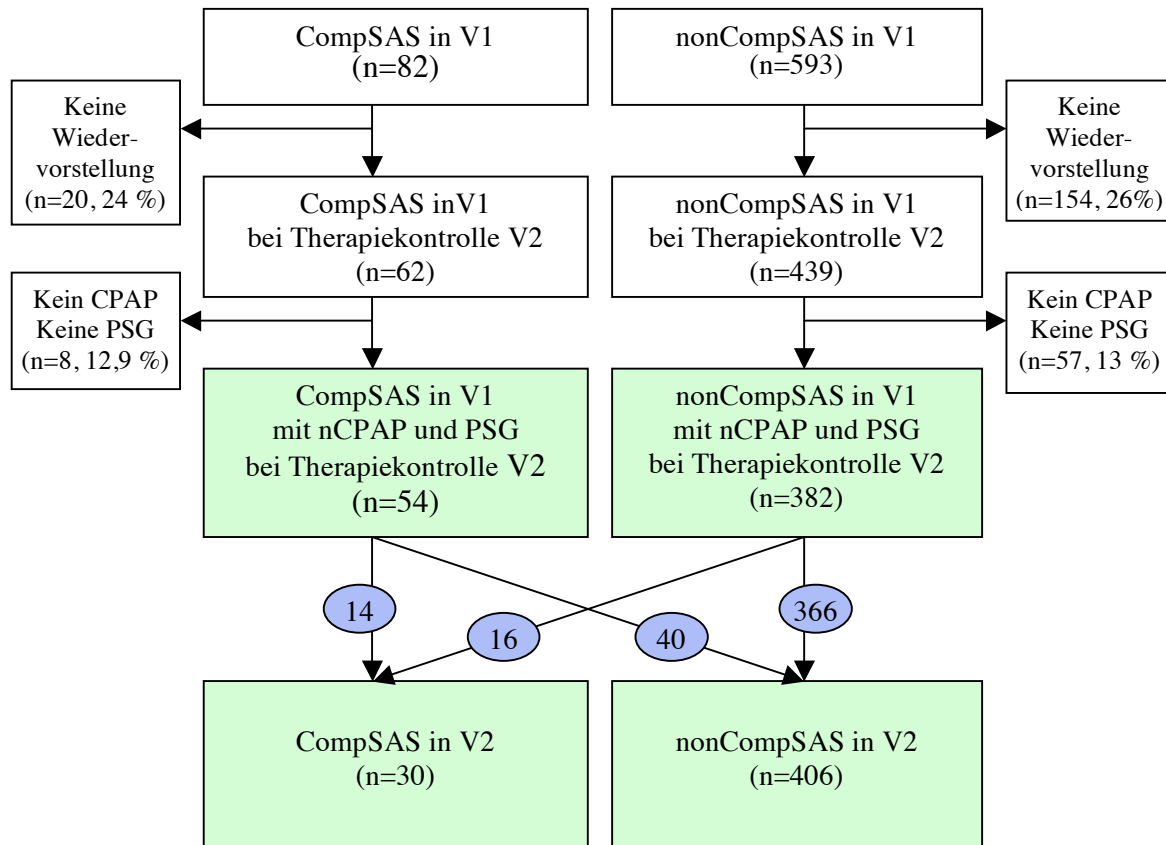


Abbildung 15: Patienten mit und ohne CompSAS in V1 versus V2

Der größte Teil der Patienten mit CompSAS in V1 (40 von 54) zeigen also ohne weitere Interventionen in der Kontrolle nach drei Monaten kein CompSAS mehr. Nur wenige der Patienten ohne CompSAS in V1 (16 von 382) zeigen nach drei Monaten ein CompSAS. Dementsprechend verringert sich auch die erwartungstreue Schätzung der Prävalenz der CompSAS von 12,15 % bei der V1 auf 6,88 % (30 von 436 Patienten) bei der V2. Das 95 %-Konfidenzintervall der Prävalenz des CompSAS bei der Dreimonatskontrolle V2 liegt zwischen 4,5 % und 9,26 %. Es überlappt sich somit nicht mit dem entsprechenden Konfidenzintervall bei der V1 (9,7 % bis 14,6 %). Dies spricht für eine Reduktion der Prävalenz des CompSAS in drei Monaten mit stabiler nCPAP-Behandlung.

3.6 Der Zentrale Apnoe-Index im Vergleich

Die folgende Grafik (Abbildung 16) zeigt den Verlauf des CAI zu den verschiedenen Messzeitpunkten Diagnostiknacht, 2. Therapienacht und Therapiekontrolle nach 3 Monaten bei verschiedenen Patientengruppen. Es wurden 4 Kollektive definiert: 1. Patienten, die zu keinem Zeitpunkt ein CompSAS hatten (n=366), 2. Patienten, die nur in der 2. Therapienacht (V1) ein CompSAS hatten (n=40), 3. Patienten, die nur bei der Therapiekontrolle nach 3 Monaten (V2) ein CompSAS hatten (n=16) und 4. solche, die zu jedem Messzeitpunkt ein CompSAS hatten (n=14). Bei Patienten, die nie ein CompSAS hatten, blieb der CAI zu jedem Messzeitpunkt stabil bei Werten zwischen $0,91 \pm 2,30$ und $1,13 \pm 2,47$. Bei Patienten, die zu jedem Messzeitpunkt ein CompSAS hatten, war der CAI schon in der Diagnostiknacht mit $4,67 \pm 4,27$ am höchsten von allen Patientengruppen und stieg zu jedem Messzeitpunkt an. Er betrug bei diesen Patienten $13,61 \pm 8,03$ in der 2. Therapienacht und $15,31 \pm 9,28$ bei V2. Patienten, bei denen nur in der 2. Therapienacht ein CompSAS auftrat, hatten bei Diagnostik einen CAI von $2,54 \pm 3,98$. In der zweiten 2. Therapienacht lag dieser dann bei $8,46 \pm 3,58$ und fiel bei V2 wieder auf $1,15 \pm 1,71$. Dieser Wert lag nahe dem Wert der Patienten, die nie ein CompSAS entwickelten. Patienten mit CompSAS nur in V2, hatten in der Diagnostiknacht einen CAI von $3,87 \pm 3,81$ der unter Therapie in Th2 zunächst auf $2,55 \pm 2,50$ abfiel, jedoch nach 3 Monaten bei V2 dann auf $8,10 \pm 4,81$ anstieg. Bei den angegebenen Werten handelt es sich jeweils um den Mittelwert der Patientengruppen.

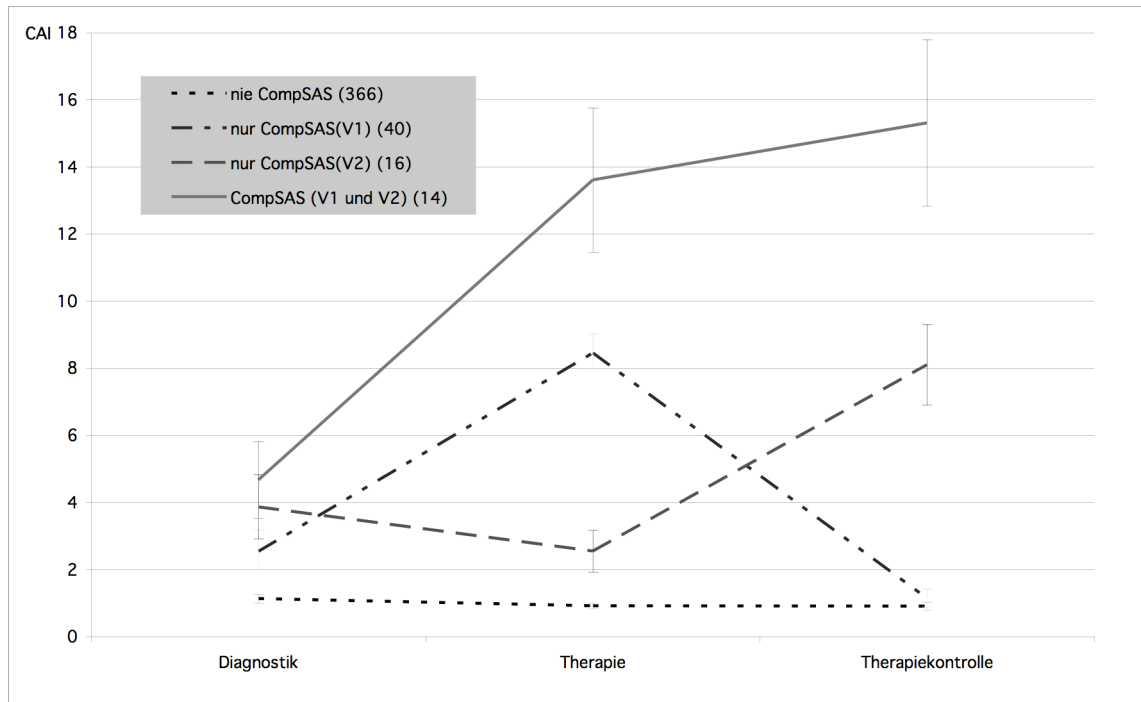


Abbildung 16: Verlauf der CAI (Mittelwert und Standardfehler) zu verschiedenen Messzeitpunkten bei 1. Patienten, die zu keinem Zeitpunkt ein CompSAS hatten (nie CompSAS, $n=366$), 2. Patienten, die nur in der 2. Therapienacht (V1) ein CompSAS hatten (nur CompSAS(V1), $n=40$), 3. Patienten, die nur bei der Therapiekontrolle nach 3 Monaten (V2) ein CompSAS hatten (nur CompSAS(V2), $n=16$), 4. Patienten, die zu jedem Messzeitpunkt ein CompSAS hatten (CompSAS(V1 und V2), $n=14$).

4 Diskussion

4.1 *Diskussion von Material und Methoden*

Ziel der hier vorgestellten Arbeit war es, Aussagen zur Prävalenz des komplexen Schlafapnoesyndroms und den Verlauf unter nCPAP Therapie nach 3 Monaten zu liefern. Wir führten eine prospektive Studie durch, in der erstmalig in der Literatur Polysomnographiedaten über 3 Messzeitpunkte für die Auswertung zur Verfügung standen. Das große Gesamtkollektiv von 1005 Patienten und die offene Patientenrekrutierung ohne systematischen Bias (außer Indikation zur nCPAP-Therapie) verleihen den Ergebnissen gerade im Vergleich zu den bisher vorliegenden Untersuchungen eine hohe Aussagekraft. Die dieser Studie zugrundeliegenden Fragestellungen konnten dementsprechend mit hoher Sicherheit beantwortet werden. Entscheidende neue Kenntnisse zu der derzeit in der Literatur kontrovers diskutierten Thematik des Komplexen Schlafapnoesyndroms wurden somit aus den hier vorliegenden Ergebnissen gewonnen.

Die Erhebung der Daten erfolgte entsprechend den Vorgaben der Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin [Penzel 2000]. Zur Aufzeichnung und Speicherung der Daten wurden drei verschiedene Polysomnographiegeräte mit zugehöriger Software verwendet. Die Auswertung erfolgte rechnergestützt durch verschiedene MTA. Durch diese nicht ganz einheitlichen Aufzeichnungssysteme und Auswertungsverfahren kam es zu einer nicht systematischen Varianz. Durch die große Anzahl von Patienten kann jedoch davon ausgegangen werden, dass solche unsystematische Fehler weitgehend ausgeglichen werden.

Trotz der hohen Gesamtfallzahlen wurden inferenzstatistische Vergleiche der Kollektive mit und ohne CompSAS zum Zeitpunkt V1 (Therapieeinleitung) und V2 (Therapiekontrolle) mit dem Mann-Whitney-U-Test durchgeführt, da sich sehr unterschiedliche Kollektivgrößen für Patienten mit und ohne CompSAS ergaben. Der „üblichere“ t-Test nach Student ist zwar bei höheren Fallzahlen recht robust gegen Verletzungen der Voraussetzungen wie Normalverteilung, diese Robustheit ist aber nur noch eingeschränkt bei sehr unterschiedlich großen zu vergleichenden Gruppen gegeben [Bortz 2005]. Besonders beim Vergleich zum Zeitpunkt der Therapiekontrolle war außerdem die Gruppe der Patienten mit CompSAS mit $n = 30$ eher klein, so dass zumindest zu diesem Zeitpunkt ein nichtparametrisches Testverfahren angeraten

erschien – besonders da einige untersuchte Variablen wie z.B. der AHI nicht normalverteilt waren. Aus Gründen der Übersichtlichkeit und Lesbarkeit wurde daher der Mann-Whitney-U-Test für beide Zeitpunkte und alle Variablen gewählt.

4.2 Diskussion der Ergebnisse

Prävalenz

In unserer Studie fanden wir eine Prävalenz des CompSAS von 12,15 %. Dieser Wert kommt dem Ergebnis von Morgenthalers Prävalenzstudie unter Kaukasiern von 15 % nahe [Morgenthaler 2006]. Die Differenz lässt sich aufgrund der Unterschiede der Stichprobenzusammensetzung, der Messmethoden und nicht zuletzt der Größe der Stichprobe erklären. Die Angaben der Literatur stützen sich auf ein Ausgangskollektiv von 223 Patienten, während das dieser Studie zugrunde liegende Ausgangskollektiv 675 Patienten umfasst. Durch die größere Stichprobe kann von einer größeren Aussagekraft unserer Ergebnisse ausgegangen werden. Das 95 %-Konfidenzintervall von Morgenthalers Ergebnis beträgt 10,3 % - 19,7 %. Im Gegensatz zu diesem Konfidenzintervall ist das 95 %-Konfidenzintervall der hier vorliegenden Schätzung von 9,7 % - 14,6 % deutlich kleiner, was für eine größere Zuverlässigkeit der hier gefundenen Prävalenz spricht.

Als weiterer Faktor schränken die unterschiedlichen Studiendesigns und Messmethoden die Vergleichbarkeit mit bisherigen Studien ein. Morgenthaler et al., sowie andere Autoren zogen ihre Ergebnisse aus Split-Night-Studien [Kuzniar 2007, Pusalavidyasagar 2006, Morgenthaler 2006]. Es ist jedoch nicht belegt, ob die Atmungsstörungen in jeder Nachthälfte gleichermaßen auftreten. CompSAS tritt vor allem im nREM-Schlaf auf. Da die Schlafstadien pro Nachthälfte nicht gleichmäßig verteilt sind, ist ebenso ein Unterschied in der Häufigkeit der Atmungsstörungen zu erwarten. Des Weiteren wurde bereits in einer Studie ein Vorherrschen von obstruktiven Apnoen zu Beginn der Nacht mit Übergang zu vorwiegend zentralen Apnoen in der 2. Nachthälfte beobachtet [Tkacova 2001]. Die hier vorliegenden Daten wurden in je einer differenzialdiagnostischen und einer nCPAP-Kontrollnacht aufgezeichnet. Die Zahl der Atemstörungen, bzw. AHI und CAI beziehen sich also auf die gesamte Nacht und sind somit unabhängig von nachtzeitlichen Schwankungen, was den hier dargestellten Ergebnissen eine größere Aussagekraft verleiht.

Hinsichtlich des Alters sind die Patienten von Morgenthaler et al. mit dem hier vorliegenden Ausgangskollektiv vergleichbar. Das Durchschnittsalter betrug in beiden Patientengruppen etwa 56 Jahre.

Lehman et al. fanden unter 99 Patienten, die mit der Primärdiagnose OSAS eingewiesen wurden, 13 Patienten bei denen unter nCPAP-Therapie zentrale Apnoen auftraten. Das entspricht einer Prävalenz von 13,1 %. In ihrem Ausgangskollektiv wurden jedoch Patienten mit initialem CSAS nicht ausgeschlossen. So hatten von den 13 Patienten mit zentralen Apnoen unter nCPAP-Therapie 46 % schon bei der diagnostischen Polysomnographie ein CSAS [Lehman 2007]. Aufgrund dieser abweichenden Definition können die Ergebnisse Lehmans nicht mit denen dieser Studie verglichen werden.

Die von Endo et al. bestimmten Prävalenz von 5 % unter 1232 japanischen Patienten mit SBAS kann mit der hier gefundenen nicht verglichen werden [Endo 2008], da es sich um ethnisch verschiedene Gruppen handelt. Zwischen Japanern und Kaukasiern bestehen genetische und kulturelle Unterschiede, die zu unterschiedlichen pathophysiologischen Risikofaktoren, wie Adipositas, craniofaziale Abnormitäten oder Instabilität der Atmungsregulation führen und somit das Auftreten von schlafbezogenen Atmungsstörungen verschiedenartig beeinflussen [Villaneuva 2005].

Eine Prävalenz von 12,15 % ist klinisch unbedingt beachtenswert. Bei über 10 % der Patienten ist eine nCPAP-Therapie initial nicht erfolgreich, wenn das CompSAS als fehlender Therapieerfolg gewertet wird, wie dies in der bisherigen Literatur die Regel ist. In der Praxis erfordert diese Tatsache eine differenzierte Beobachtung des einzelnen Patienten bei Einstellung auf eine nCPAP-Therapie. Der Einsatz einer nCPAP-Therapie ohne polysomnographische Überwachung ist daher kritisch zu bewerten und kann dazu führen, dass der Patient zwar frei von obstruktiven Apnoen und obstruktiven Schnarchen wird, die Schlafqualität sich jedoch durch auftretende zentrale Apnoen weiterhin nicht zufrieden stellend verbessert.

Anthropometrische und klinische Daten

Patienten mit CompSAS unterschieden sich in anthropometrischen und klinischen Daten nur wenig von Patienten ohne CompSAS. Patienten mit CompSAS waren im Durchschnitt 60-61 Jahre alt, während Patienten ohne CompSAS 55 Jahre alt waren. In der Literatur findet man hierzu unterschiedliche Angaben. In einer weiteren Studie sind die Patienten mit CompSAS ebenfalls im Mittel 4 Jahre älter [Kuzniar 2007], in 2

anderen Studien finden sich durchschnittlich jüngere Patienten mit CompSAS [Pusalavidyasagar 2006, Morgenthaler 2006]. Diese Altersunterschiede sind jedoch nicht signifikant, während hier sowohl in V1 als auch in V2 signifikante Altersunterschiede vorliegen. In V1 waren die Patienten mit CompSAS im Durchschnitt 4,3 Jahre älter, in V2 konnte bei Patienten mit CompSAS(V2) ein im Durchschnitt um 5,7 Jahre höheres Alter gefunden werden, was darauf hinweisen könnte, dass ältere Patienten eher dazu neigen, unter nCPAP-Therapie zentrale Apnoen zu entwickeln.

Der BMI ist in unserem Kollektiv nur unwesentlich und nicht signifikant niedriger bei Patienten mit CompSAS. Die Geschlechterverteilung (jeweils etwa 86 % Männer und 14 % Frauen) und die initiale ESS von etwa 11 unterschied sich in unseren beiden Kollektiven ebenfalls nicht signifikant. In einigen bisherigen Studien finden sich hinsichtlich dieser Größen zwar teilweise signifikante Unterschiede, beispielsweise zeigte sich in einigen Studien ein niedrigerer BMI, eine überzufällige Häufigkeit des männlichen Geschlechts und ein höherer initialer ESS bei Patienten mit CompSAS [Kuzniar 2007, Pusalavidyasagar 2006, Morgenthaler 2006], jedoch sind diese Ergebnisse inhomogen, so dass sich keine eindeutigen Aussagen treffen lassen. Es handelt sich bei CompSAS-Patienten also offensichtlich um Patienten, die sich klinisch, bis auf das Alter, nur unwesentlich von OSAS-Patienten unterscheiden.

Atmungsparameter

Patienten mit CompSAS hatten bereits in der ersten differenzialdiagnostischen Nacht einen signifikant höheren AHI als Patienten ohne CompSAS. Dieser Unterschied wurde vor allem durch die zentralen und gemischten Apnoen verursacht. Auch in bisherigen Studien konnte bei CompSAS-Patienten während der diagnostischen Polysomnographie ein höherer AHI im Zusammenhang mit einem höheren zentralen Apnoe-Index gefunden werden [Pusalavidyasagar 2006, Morgenthaler 2006].

Unter nCPAP-Therapie konnten wir bei Patienten mit CompSAS sowohl in V1 als auch in V2 den typischen Anstieg von zentralen Apnoen beobachten, während die obstruktiven und gemischten Apnoen wie bei Patienten ohne CompSAS durch die Therapie zu beseitigen waren. Der AHI konnte durch die nCPAP-Therapie zwar gesenkt werden, jedoch stieg der zentrale Apnoe-Index im Vergleich zur DD-Nacht an. Eine ähnliche Veränderung dieser Werte beschreiben auch bisherige Studien [Pusalavidyasagar 2006, Morgenthaler 2006].

Schlafparameter

Hinsichtlich der Schlafparameter können Patienten mit CompSAS in der ersten differenzialdiagnostischen Nacht nicht von den Patienten ohne CompSAS unterschieden werden.

In der 2. nCPAP-Nacht war die Schlaffeffizienz bei Patienten ohne CompSAS signifikant höher als bei Patienten mit CompSAS. Dies spiegelte sich auch in einer kürzeren WASO bei Patienten mit erfolgreicher nCPAP-Therapie wider. Dieses Ergebnis lässt auf eine deutlichere Verbesserung der Schlafqualität durch nCPAP bei Patienten ohne CompSAS im Gegensatz zu Patienten mit CompSAS schließen. Bei diesen verbesserte sich diese zwar auch, jedoch in geringerem Maße. Auffällig ist, dass die TST bei Patienten mit CompSAS(V2) nur bei der Therapiekontrolle nach 3 Monaten signifikant niedriger ist, während sie in V1 bei beiden Patientengruppen mit und ohne CompSAS nur wenig und nicht signifikant differiert.

Eine erniedrigte Schlaffeffizienz sowie eine erhöhte WASO bei Patienten mit CompSAS konnte auch in einer weiteren Studie belegt werden. Auch hier konnten die Patienten mit und ohne CompSAS in der diagnostischen Polysomnographie noch nicht unterschieden werden [Dernaika 2007].

Verlauf nach 3 Monaten

Von den 54 Patienten mit CompSAS(V1), die zur Therapiekontrolle nach 3 Monaten kamen, hatten zu diesem Zeitpunkt 14 weiterhin ein CompSAS(V2). Das entspricht einem Anteil von 25,9 %. Bei 40, das sind 74,1 %, fand sich nun kein CompSAS(V2) mehr. Von den 382 Patienten ohne CompSAS(V1) hatten jetzt 16, ein Anteil von 4,2 %, eine CompSAS(V2) und 366, ein Anteil von 95,8 %, weiterhin keine CompSAS(V2). Es ist also anzunehmen, dass 95,8 % der Patienten, bei denen die nCPAP-Therapie initial erfolgreich ist, auch in Folge davon profitieren. Eine neue Studie liefert ähnliche Ergebnisse. Dernaika et al. fand unter 14 Patienten mit initialem CompSAS, die sich nach 3 Monaten zu Therapiekontrolle vorstellten, bei 12 Patienten (85,7 %) zu diesem Zeitpunkt kein CompSAS mehr [Dernaika 2007]. Im Einklang damit kam es auch in unserer Untersuchung zu einer deutlichen Reduktion der Prävalenz des CompSAS von 12,15 % auf 6,88 %.

Weiterhin ist jedoch zu ersehen, dass die Kollektive mit CompSAS bei Therapiebeginn (V1) und Therapiekontrolle nach 3 Monaten (V2) aus weitgehend anderen Patienten bestehen. Die Diagnose CompSAS zum Zeitpunkt V1 bzw. V2 ist also jeweils nur eine

Momentaufnahme. Die Ergebnisse aus V1 und V2 können somit nicht als Verlauf einer Patientengruppe mit CompSAS gewertet werden, da es sich weitgehend um verschiedene Patienten handelt. Das CompSAS wird durch dieses Ergebnis als patientenspezifisches, andauerndes Syndrom in Frage gestellt. Schon Kuzniar et al. beschrieb in einer retrospektiven Studie, in der 13 Patienten mit CompSAS beobachtet wurden, dass bei der Hälfte dieser Patienten bei Kontrolle nach einem halben Jahr ein normalisierter AHI vorlag [Kuzniar 2007]. Die vorliegende Studie untermauert dieses Ergebnis mit einer großen Patientenzahl und zeigt zusätzlich, dass einige Patienten (4,2 %), die vorher kein CompSAS aufwiesen, nach 3 Monaten zentrale Apnoen unter nCPAP-Therapie entwickeln. Es bleibt also, die Ursache dieses Phänomens zu erklären. Ein Vergleich der beiden Patientengruppen, die bei V1 bzw. V2 ein CompSAS entwickelten, ist jedoch durchaus sinnvoll und berechtigt. Aus Abbildung 15 wird ersichtlich, dass sich aus beiden Kollektiven mit und ohne CompSAS in V1 gleiche Anteile nach 3 Monaten bei V2 wiedervorstellten. Auch der Anteil der Patienten, die zu diesem Zeitpunkt eine nCPAP-Therapie bekamen und von denen verwertbare Polysomnographien vorlagen, blieb in beiden Kollektiven gleich. Das bedeutet, dass aus beiden Kollektiven der gleiche Anteil, nämlich 26 % aufgrund von nicht erfolgter Wiedervorstellung und 13 % aufgrund nicht vorhandener PSGs, bzw. Therapieumstellung oder -abbruch, ausgeschlossen wurden. Dieses Ergebnis weicht von dem ab, welches Pusalavidyasagar beschreibt. In seiner Studie stellten sich Patienten, die CompSAS entwickelten, zur empfohlenen Kontrolle nach einem Monat früher und häufiger wieder vor als Patienten ohne CompSAS. Dieses Ergebnis von 50 % bei den CompSAS-Patienten und 35 % bei den nonCompSAS-Patienten ist jedoch nicht signifikant [Pusalavidyasagar 2006]. In der hier vorliegenden Studie folgten aus beiden Kollektiven 74 % der Einbestellung zur Therapiekontrolle nach 3 Monaten. Es kann daher in V1 und in V2 von 2 vergleichbaren Kollektiven ausgegangen werden. Nach den Ergebnissen der o.g. Studie von Pusalavidyasagar, in der CompSAS-Patienten mehr Schwierigkeiten unter nCPAP-Therapie beschrieben, wäre es durchaus denkbar gewesen, dass auch in der hier vorliegenden Studie ein größerer Anteil der CompSAS-Patienten durch diese Probleme motiviert zur Therapiekontrolle erschienen wären, als von den Patienten ohne CompSAS. Dies war jedoch nicht der Fall.

Bemerkenswert bei der Betrachtung der beiden Kollektive, die bei V1 bzw. V2 ein CompSAS entwickelten, ist die Feststellung, dass diese sich in ihren Eigenschaften stark ähneln, obwohl sie, wie oben erwähnt, weitgehend aus verschiedenen Patienten

bestehen. So zeigt sich der schon beschriebene signifikante Altersunterschied von 4 - 6 Jahren sowohl im Kollektiv bei V1 als auch bei V2. Interessant ist in diesem Zusammenhang die Beobachtung, dass auch die zu Beginn aus der weiteren Untersuchung ausgeschlossenen Patienten mit dominierender zentraler Schlafapnoe etwa 5 Jahre älter waren als Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe. Diese Ergebnisse sprechen dafür, dass die Neigung zu zentralen Atmungsstörungen generell mit dem Lebensalter zunimmt. Es ist zu erkennen, dass Patienten mit CompSAS verglichen mit den Patienten ohne CompSAS in V1 sowie auch in V2 eine geringere Schlaffeffizienz, sowie eine erhöhte WASO haben. Das heißt, dass diese Patienten in der Nacht längere Zeit wach sind. Ungeklärt ist jedoch, ob es infolge einer gestörten Schlafstruktur mit häufigen Schlaf-Wach-Übergängen zu zentralen Apnoen kommt oder ob die Entwicklung des CompSAS zu der veränderten Schlafstruktur führt. Denkbar wäre zum Beispiel, dass die Messsituation im Schlaflabor mit häufigem Erwachen durch Unruhe oder das ungewohnte Umfeld das Schlafmuster verändert und so zu zentralen Apnoen führt. Im Einleitungsteil wurde bereits erwähnt, dass es besonders bei Schlaf-Wach-Übergängen zu einer Instabilität der Atmungskontrolle kommt, was zum Auftreten zentraler Apnoen führen kann.

Die Heterogenität der Patienten, die jeweils bei V1 bzw. V2 zentrale Apnoen unter nCPAP-Therapie entwickelt haben, stellt die Frage, wie sich dieses Patientenkollektiv bei einer weiteren Messung verändern würde. Eine sporadische Messung im Schlaflabor scheint nicht notwendiger Weise die Patienten zu filtern, die nicht von einer nCPAP-Therapie profitieren. Die Ergebnisse aus Split-Night-Studien werden hiermit massiv in Frage gestellt, da diese, noch mehr als Ganz-Nacht-Polysomnographien, eine Momentaufnahme darstellen und stark von den jeweiligen Schlafbedingungen abhängig sind.

Als klinische Konsequenz unserer Ergebnisse könnte, wenn man dem CompSAS Krankheitswert zuspricht, eine andauernde Betreuung und ambulante Überwachung von Patienten mit nCPAP-Therapie sinnvoll erscheinen. Das Augenmerk sollte auf das Wohlbefinden und die Symptomatik des Patienten gerichtet sein. Regelmäßige diagnostische Polysomnographien können ein umfassendes Bild der Schlafstruktur und Atmung der Patienten unter nCPAP geben. Auf der anderen Seite ist auffällig, dass der ESS-Wert bei Patienten mit und ohne CompSAS nach 3 Monaten wie auch in einer weiteren Studie [Dernaika 2007] nicht signifikant voneinander abweicht. Dieser liegt im Gegenteil mit durchschnittlich $7,3 \pm 3,9$ bei CompSAS-Patienten und $6,5 \pm 3,7$ bei

Patienten ohne CompSAS eng bei einander. Vergleicht man zusätzlich den ESS-Wert zu diesem Zeitpunkt mit dem der Kollektive zum Zeitpunkt V1, also den Patienten, die noch keine nCPAP-Therapie erhalten haben, so sieht man, dass dieser bei beiden Kollektiven unter nCPAP-Therapie um 4 - 5 Stufen niedriger ist. Dies lässt auf eine geringere Tagesmüdigkeit bei Patienten unter nCPAP-Therapie schließen, sowohl bei Patienten mit CompSAS, als auch bei solchen ohne CompSAS. Die Tragweite des CompSAS so wie es in der Literatur beschrieben wird ist also kritisch zu hinterfragen. Der Therapieerfolg kann nicht anhand einer einzigen Polysomnographie beurteilt werden. Es könnte beispielsweise sein, dass es bei einer Vielzahl von Patienten unter nCPAP-Therapie in vereinzelt Nächten mit eher schlechter Schlafqualität zu zentralen Apnoen kommt, die sich jedoch nicht relevant auf den Zustand des Patienten auswirken und somit nur eine eingeschränkte Bedeutung für den Zustand des Patienten haben.

Zukünftige Studien zum CompSAS sollten sich nicht nur auf eine einzige Datenerhebung stützen, sondern genaue Verlaufsbeobachtungen über einen längeren Zeitraum mit wiederholten Polysomnographien beinhalten. Ambulante Polysomnographien könnten eine Abhängigkeit von einer veränderten Schlafstruktur, die durch das veränderte Umfeld im Schlaflabor hervorgerufen wird, vermeiden.

Vergleicht man den zentralen Apnoe-Index (CAI) bei verschiedenen Kollektiven zu verschiedenen Messzeitpunkten (Kapitel 3.6), so stellt man fest, dass Patienten, die jemals ein CompSAS entwickeln, sei es in V1 oder in V2, schon bei Diagnostik einen erhöhten CAI haben und stets oberhalb von dem CAI der Patienten, die nie ein CompSAS entwickeln liegen. Bei Patienten, die in der zweiten Therapienacht und nach drei Monaten ein CompSAS haben, stieg dieser nach 3 Monaten sogar noch weiter an. Dieses Ergebnis mag darauf hinweisen dass trotz der Heterogenität der Kollektive, die jeweils CompSAS entwickelten, eine Prädisposition bestimmter Patienten besteht, zentrale Apnoen zu entwickeln. Diese können nach den hier dargestellten Ergebnissen schon bei diagnostischer Polysomnographie durch einen erhöhten CAI auffallen.

Therapie

Bisher gibt es keine optimale Therapieform für Patienten mit CompSAS. Viele Studien im Zusammenhang mit OSAS und CSAS belegen die gesundheitlichen Risiken durch nächtliche Apnoen und die damit verbundenen Sauerstoffentsättigungen [Tilkian 1977, Millman 1991, Lanfranchi 1999, Newman 2001, Marti 2002, Yaggi 2005]. Die Mittelwerte der Sauerstoffsättigung zeigen zwar eine gleichzeitige Verbesserung unter

nCPAP für beide Kollektive, mit und ohne CompSAS, von jeweils 92 % in der Diagnostiknacht auf 94 % in der 2. Therapienacht sowie bei Therapiekontrolle nach 3 Monaten, die zentralen Apnoen sind jedoch weiterhin mit Enttächtigungen assoziiert. In der Literatur wird daher eine komplette Beseitigung der Apnoen gefordert. Die gesundheitliche Beeinträchtigung durch das CompSAS ist jedoch nicht gesichert. Hierzu wurde bereits weiter oben die Tagesmüdigkeit als Symptom diskutiert, die gemessen am ESS-Wert nicht wesentlich differiert bei Patienten mit und ohne CompSAS.

Da Hypokapnie prädisponierend für Cheyne-Stokes-Atmung ist und möglicherweise in einigen Fällen auch der periodischen Atmung bei Patienten mit CompSAS zu Grunde liegt, konnten experimentell bereits Erfolge durch Totraumvergrößerung oder Beimischung von CO₂ in die Einatemluft bei komplexen schlafbezogenen Atmungsstörungen erzielt werden [Thomas 2005a, Thomas 2005b]. In einer neueren Studie wurden einige Patienten mit CompSAS erfolgreich mit adaptiver Servoventilation behandelt [Morgenthaler 2007]. Allerdings zeigt unsere Untersuchung, dass es auch ohne spezifische Therapie des CompSAS bei einfacher Fortführung der nCPAP-Therapie über drei Monate zu einer deutlichen Reduktion des Anteils von Patienten mit CompSAS kommt (von 12,15 % auf 6,88 %).

Nach den Ergebnissen der hier vorgelegten Studie muss die Betrachtung des CompSAS als eigene Krankheitsentität stark in Frage gestellt werden. Vielmehr lässt es sich als Epiphänomen verstehen in dessen Zusammenhang es bei bestimmten Patienten mit initialem OSAS unter nCPAP-Therapie in einzelnen Nächten zu zentralen Apnoen kommen kann. Es konnte gezeigt werden, dass diese Patienten nicht in jeder Nacht (2. Therapienacht, Kontrolle nach 3 Monaten) die Kriterien einer Komplexen Schlafapnoe erfüllen. Patienten, die in einer Nacht aufgrund des hohen CAI die Definition CompSAS erfüllen, können in anderen Nächten so wenig zentrale Apnoen haben, dass sie definitionsgemäß kein CompSAS haben. Es kann nicht davon ausgegangen werden, dass eine größere Patientengruppe die Bedingungen dieser Definition in jeder Nacht erfüllt.

Trotz allem ist auch nach dieser Studie durchaus anzunehmen, dass bestimmte Patienten prädisponiert sind, zentrale Apnoen unter nCPAP-Therapie zu entwickeln und sie bei solchen öfter auftreten als bei anderen. Unsere Ergebnisse sprechen dafür, dass ein höheres Lebensalter und eine eher schlechtere Schlafqualität prädisponierend für ein

CompSAS sein können. Um sicherzustellen, dass diese prädisponierenden Faktoren kein kollektivspezifisches Artefakt sind, wäre es wünschenswert, sie im Rahmen gezielt formulierter Hypothesen in zukünftigen Studien mit ähnlich großen Fallzahlen prospektiv zu verifizieren.

5 Zusammenfassung

Schlafbezogene Atmungsstörungen sind in der Bevölkerung häufig. Sie werden in obstruktives (OSAS) und zentrales (CSAS) Schlafapnoesyndrom unterteilt. Die meisten Patienten mit OSAS werden derzeit erfolgreich mit nCPAP behandelt. Einige der Patienten entwickeln jedoch unter dieser Therapie zentrale Apnoen oder eine Cheyne-Stokes-Atmung. Dieses Phänomen wird neuerdings in der Literatur als komplexes Schlafapnoesyndrom (CompSAS) definiert. Ursache und Verlauf sind unklar. Zur Prävalenz liegen lediglich Werte weniger kleiner Studien vor.

Diese Arbeit sollte Daten zur Prävalenz des komplexen Schlafapnoesyndroms aus einem großen Patientenkollektiv liefern und weiterhin sollte der Verlauf unter nCPAP Therapie über 3 Monate ermittelt werden.

Von 987 Patienten, die im Schafmedizinischen Zentrum Marburg zur Erstdiagnostik eines OSAS vorstellten, wurden Polysomnographien aus je einer Diagnostiknacht und einer Therapiekontrollnacht unter nCPAP aufgezeichnet und ausgewertet. Für die Datenanalyse ergab sich ein Studienkollektiv von 675 Patienten, die alle initial unter einem OSAS litten, eine nCPAP-Therapie erhielten und von denen vollständige Polysomnographiedaten aus der Diagnostiknacht und zweiten Therapienacht vorlagen. Der Anteil von Patienten mit und ohne CompSAS nach der gängigen Definition wurde ermittelt (CompSAS: initial OSAS und unter nCPAP-Therapie obstruktiver AHI $< 5/h$ und zentraler AI $\geq 5/h$). Anschließend wurden die Patienten mit und ohne CompSAS miteinander verglichen. Nach 3 Monaten wurde eine polysomnographische Therapiekontrolle durchgeführt. Aus den Daten der Therapiekontrolle nach drei Monaten wurden erneut Patienten mit und ohne CompSAS ermittelt und miteinander verglichen. Somit konnte festgestellt werden, ob initiales CompSAS auch nach 3 Monaten noch vorhanden ist.

Von den 675 Patienten mit nCPAP-Therapie und initialem OSAS zeigte sich bei 82 in der 2. Therapienacht ein CompSAS. Das entspricht einer Prävalenz von 12,15 %. Dieser Wert kann aufgrund des engeren Konfidenzintervalls von 9,7 - 14,6 % und der großen Patientenzahl im Vergleich zu den Werten vorhandener Prävalenzstudien als vertrauenswürdig betrachtet werden.

Außer einem signifikanten Altersunterschied, der sowohl bei Erstvorstellung als auch bei Therapiekontrolle nach 3 Monaten bestand, unterschieden sich die Kollektive mit

und ohne CompSAS bezüglich der anthropometrischen Daten nicht relevant voneinander. Patienten mit CompSAS waren im Durchschnitt 60-61 Jahre alt, während Patienten ohne CompSAS etwa 55 Jahre alt waren.

Der AHI der Patienten, die unter nCPAP-Therapie ein CompSAS entwickelten, lag mit $37,51 \pm 19,51$ in der differenzialdiagnostischen Nacht signifikant höher als bei Patienten ohne CompSAS, die im Mittel einen AHI von $31,39 \pm 21,18$ aufwiesen. Dies kam vor allem durch den erhöhten CAI der Patienten mit CompSAS ($3,51 \pm 4,32$), im Gegensatz zu dem der Patienten ohne CompSAS ($1,28 \pm 2,84$) zustande. Unter nCPAP-Therapie hatten Patienten mit CompSAS definitionsgemäß einen CAI von über 5, nämlich $9,30 \pm 1,03$, während dieser bei Patienten ohne CompSAS $1,00 \pm 1,75$ betrug.

Bei Patienten mit CompSAS zeigte sich sowohl in der zweiten Therapienacht als auch bei der Therapiekontrolle nach 3 Monaten eine etwas geringere Schlaffeffizienz ($71,04 \pm 11,76$ %) verglichen mit der von Patienten ohne CompSAS ($74,12 \pm 12,73$ %). Patienten mit CompSAS hatten eine höhere WASO und einen höheren Anteil nREM1-Schlaf. Bei diesen Patienten traten also mehr Schlaf-Wachübergänge auf. In diesen Phasen kam es wiederum gehäuft zu zentralen Apnoen.

Bei Therapiekontrolle nach 3 Monaten konnte aus beiden Kollektiven mit und ohne CompSAS ein Anteil von ca. 65 % weiter verfolgt werden. Von den Patienten mit CompSAS bei Erstvorstellung wurde bei Therapiekontrolle bei 25,9 % weiterhin ein CompSAS und bei 74,1 % kein CompSAS mehr diagnostiziert. Von den Patienten ohne CompSAS trat bei 4,2 % ein CompSAS und bei 95,8 % weiterhin kein CompSAS(V2) auf.

Obwohl die Kollektive mit CompSAS bei Therapiebeginn und bei Therapiekontrolle nach 3 Monaten aus weitgehend anderen Patienten bestehen, ist festzustellen, dass diese sich in ihren Eigenschaften, z.B. dem Alter ähneln. Die Ergebnisse dieser Studie sprechen daher dafür, dass ein höheres Lebensalter und eine eher schlechtere Schlafqualität prädisponierend sind, zentrale Apnoen unter nCPAP-Therapie zu entwickeln.

Die Betrachtung des CompSAS als eigene Krankheitsentität muss stark in Frage gestellt werden. Vielmehr lässt sich die Hypothese formulieren, dass es bei älteren Patienten mit OSAS unter nCPAP-Therapie im Rahmen normaler Fluktuationen der Schlafqualität in Nächten mit häufigeren Schlaf-Wach-Übergängen und höherem Leichtschlafanteil also schlechterem Schlaf zu zentralen Apnoen kommen kann.

6 Anhang

6.1 Kollektivbeschreibung der 698 Patienten mit nCPAP-Therapie und vorhandenen Polysomnographien aus Diagnostiknacht und Therapiekontrolle

Die folgenden Tabellen zeigen die anthropometrischen und klinischen Daten, sowie die Polysomnographiedaten der differenzialdiagnostischen Nacht (DD) und der 2. Therapienacht (Th2) der im Text erwähnten 698 Patienten, die eine nCPAP-Therapie erhielten. Diese wurden in der Therapienacht im Mittel mit einem nCPAP-Druck von $7,3 \pm 1,8$ cmH₂O therapiert.

Tabelle Anhang 1: Anthropometrische und klinische Daten der 698 Patienten mit nCPAP-Therapie

	Mittelwert \pm SD
Alter (Jahre)	56,0 \pm 11,5
Größe (m)	1,76 \pm 0,09
Gewicht (kg)	99,54 \pm 19,14
BMI	32,19 \pm 5,72
systolischer Blutdruck (mmHg)	135,7 \pm 17,4
diastolischer Blutdruck (mmHg)	85,4 \pm 10,6
ESS-Wert	10,9 \pm 4,8

Tabelle Anhang 2: Polysomnographiedaten der 698 Patienten mit nCPAP-Therapie

	1. DD-Nacht Mittelwert \pm SD	2. Therapienacht nCPAP Mittelwert \pm SD
TIB Dauer (min)	491 \pm 58	478 \pm 51
TST Dauer (min)	343 \pm 82	349 \pm 69
Schlafeffizienz (%)	70,14 \pm 15,45	73,63 \pm 12,73
Schlaflatenz (min)	30,65 \pm 35,59	30 \pm 27
Anteil nREM1 (%)	16,12 \pm 14,13	9,13 \pm 7,22
Anteil nREM2 (%)	51,33 \pm 13,55	45,47 \pm 11,99
Anteil nREM3/4 (%)	15,38 \pm 9,95	23,24 \pm 10,03
Anteil REM (%)	17,27 \pm 7,08	22,28 \pm 6,93
WASO (min)	118 \pm 70	101 \pm 67
Anzahl Apnoen	139 \pm 153	22 \pm 40
Apnoe-Index	16,88 \pm 18,31	2,81 \pm 4,97
Obstruktive Apnoen	73,51 \pm 109,12	2,13 \pm 12,00
Gemischte Apnoen	48,05 \pm 87,22	3,04 \pm 11,99
Zentrale Apnoen	17,19 \pm 39,01	17,29 \pm 31,87
CAI	2,09 \pm 4,73	2,16 \pm 3,90
Anzahl Hypopnoen	123 \pm 102	16 \pm 27
Hypopnoe-Index	15,04 \pm 12,27	2,09 \pm 3,35
Anzahl Apnoen/Hypopnoen	261 \pm 175	39 \pm 52
AHI	31,89 \pm 20,88	4,89 \pm 6,59
RDI	35,45 \pm 21,01	5,87 \pm 7,36
SaO₂	92,7 \pm 2,9	94,6 \pm 1,8

6.2 Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildung 1	Hypnogramm einer Normalperson
Abbildung 2	Registrierbeispiel: Obstruktive Apnoe
Abbildung 3	Registrierbeispiel: Zentrale Apnoe
Abbildung 4	Registrierbeispiel: Gemischte Apnoe
Abbildung 5	Registrierbeispiel: Obstruktive Apnoe bei einem Patienten mit OSAS
Abbildung 6	Registrierbeispiel: Zentrale Apnoen unter nCPAP-Therapie
Abbildung 7	Studienablauf
Abbildung 8	Datenauswertung
Abbildung 9	Art und Größe der Kollektive bei V1
Abbildung 10	Prävalenz des CompSAS
Abbildung 11	Zusammensetzung von obstruktiven, gemischten und zentralen Apnoen in der DD-Nacht bei Patienten mit und ohne CompSAS
Abbildung 12	Zusammensetzung der Schlafstadien in der Th2-Nacht bei Patienten mit und ohne CompSAS
Abbildung 13	Art und Größe der Kollektive bei V2
Abbildung 14	Zusammensetzung der Schlafstadien bei Therapiekontrolle (V2) bei Patienten mit und ohne CompSAS
Abbildung 15	Kollektivbeschreibung V2
Abbildung 16	Verlauf der CAI zu verschiedenen Messzeitpunkten

Tabelle 1	Definitionen der obstruktiven und zentralen Ereignisse im Schlaf nach AASM
Tabelle 2	Indizes zur Beschreibung des Schweregrades von SBAS
Tabelle 3	Einteilung der SBAS in der AASM in der ICDS 1990
Tabelle 4	Anthropometrische und klinische Daten der 23 Patienten mit CSAS
Tabelle 5	Polysomnographiedaten der 23 Patienten mit CSAS
Tabelle 6	Anthropometrische und klinische Daten der 675 Patienten mit nCPAP-Therapie und initialem OSAS
Tabelle 7	Polysomnographiedaten der 675 Patienten mit nCPAP-Therapie und initialem OSAS
Tabelle 8	Vergleich anthropometrischer und klinischer Daten der Patienten mit und ohne CompSAS
Tabelle 9	Vergleich der Atmungsparameter in der DD-Nacht der Patienten mit und ohne CompSAS
Tabelle 10	Vergleich der Atmungsparameter in der Th2-Nacht der Patienten mit und ohne CompSAS
Tabelle 11	Vergleich der Schlafparameter in der DD-Nacht der Patienten mit und ohne CompSAS
Tabelle 12	Vergleich der Schlafparameter in der Th2-Nacht der Patienten mit und ohne CompSAS
Tabelle 13	Anthropometrische und klinisch Daten der Patienten mit nCPAP-Therapie nach 3 Monaten
Tabelle 14	Polysomnographiedaten der Patienten mit nCPAP-Therapie nach 3 Monaten
Tabelle 15	Vergleich anthropometrischer und klinischer Daten der Patienten mit und ohne CompSAS(V2) bei nCPAP-Therapiekontrolle nach 3 Monaten
Tabelle 16	Vergleich der Atmungsparameter der Patienten mit und ohne CompSAS(V2) bei nCPAP-Therapiekontrolle nach 3 Monaten
Tabelle 17	Vergleich der Schlafparameter der Patienten mit und ohne CompSAS(V2) bei nCPAP-Therapiekontrolle nach 3 Monaten

6.3 Literaturverzeichnis

- Alex, C. G., Onal, E., & Lopata, M. (1986). Upper airway occlusion during sleep in patients with Cheyne-Stokes respiration. *Am Rev Respir Dis* , 133, 42-45.
- American Academy of Sleep Medicine Task Force (1999). Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. The Report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. *Sleep* , 22, 667-689.
- Arzt, M., Harth, M., Luchner, A., Muders, F., Holmer, S. R., Blumberg, F. C., et al. (2003). Enhanced ventilatory response to exercise in patients with chronic heart failure and central sleep apnea. *Circulation* , 107, 1998-2003.
- Arzt, M., Schulz, M., Wensel, R., Montalván, S., Blumberg, F. C., J. G. A., et al. (2005). Nocturnal continuous positive airway pressure improves ventilatory efficiency during exercise in patients with chronic heart failure. *Chest* , 127, 794-802.
- Badr, M. S., Toiber, F., Skatrud, J. B., & Dempsey, J. (1995). Pharyngeal narrowing/occlusion during central sleep apnea. *J Appl Physiol* , 78, 1806-1815.
- Banno, K., & Kryger, M. H. (2007). Sleep apnea: clinical investigations in humans. *Sleep Med* , 8, 400-426.
- Banno, K., Walld, R., & Kryger, M. H. (2005). Increasing obesity trends in patients with sleep-disordered breathing referred to a sleep disorders center. *J Clin Sleep Med* , 1, 364-366.
- Becker, H. F., Jerrentrup, A., Ploch, T., Grote, L., Penzel, T., Sullivan, C. E., et al. (2003). Effect of nasal continuous positive airway pressure treatment on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation* , 107, 68-73.
- Berthon-Jones, M., & Sullivan, C. E. (1984). Ventilation and arousal responses to hypercapnia in normal sleeping humans. *J Appl Physiol* , 57, 59-67.
- Berthon-Jones, M., & Sullivan, C. E. (1982). Ventilatory and arousal responses to hypoxia in sleeping humans. *Am Rev Respir Dis* , 125, 632-639.
- Bixler, E. O., Vgontzas, A. N., Have, T. T., Tyson, K., & Kales, A. (1998). Effects of age on sleep apnea in men: I. Prevalence and severity. *Am J Respir Crit Care Med* , 157, 144-148.
- Block, A. J., Boysen, P. G., Wynne, J. W., & Hunt, L. A. (1979). Sleep apnea, hypopnea and oxygen desaturation in normal subjects. A strong male predominance. *N Engl J Med* , 300, 513-517.
- Bonnet, M. H. (1985). Effect of sleep disruption on sleep, performance, and mood. *Sleep* , 8, 11-19.
- Bortz, J. (2005). Statistik für Sozialwissenschaftler.
- Bradley, T. D., Logan, A. G., Kimoff, R. J., Sériès, F., Morrison, D., Ferguson, K., et al. (2005). Continuous positive airway pressure for central sleep apnea and heart failure. *N Engl J Med* , 353, 2025-2033.
- Brown, L. K., & Casey, K. R. (2007). Complex sleep apnea: the hedgehog and the fox. *Curr Opin Pulm Med* , 13, 473-478.

- Burwell, C. S., Bickelmann, A. G., Robin, E. D., & Whaley, R. D. (1956). Extreme obesity associated with alveolar hypoventilation; a Pickwickian syndrome. *Am J Med*, 21, 811-818.
- Cartwright, R. D. (1984). Effect of sleep position on sleep apnea severity. *Sleep*, 7, 110-114.
- Cassel, W., Ploch, T., Becker, C., Dugnus, D., Peter, J. H., & Wichert, P. v. (1996). Risk of traffic accidents in patients with sleep-disordered breathing: reduction with nasal CPAP. *Eur Respir J*, 9, 2606-2611.
- Cheshire, K., Engleman, H., Deary, I., Shapiro, C., & Douglas, N. J. (1992). Factors impairing daytime performance in patients with sleep apnea/hypopnea syndrome. *Arch Intern Med*, 152, 538-541.
- Colrain, I. M., Trinder, J., & Fraser, G. (1990). Ventilation during sleep onset in young adult females. *Sleep*, 13, 491-501.
- Dempsey, J. A., Smith, C. A., Przybylowski, T., Chenuel, B., Xie, A., Nakayama, H., et al. (2004). The ventilatory responsiveness to CO₂ below eupnoea as a determinant of ventilatory stability in sleep. *J Physiol*, 560, 1-11.
- Dernaika, T., Tawk, M., Nazir, S., Younis, W., & Kinasewitz, G. T. (2007). The significance and outcome of continuous positive airway pressure-related central sleep apnea during split-night sleep studies. *Chest*, 132, 81-87.
- Doherty, L. S., Kiely, J. L., Swan, V., & McNicholas, W. T. (2005). Long-term effects of nasal continuous positive airway pressure therapy on cardiovascular outcomes in sleep apnea syndrome. *Chest*, 127, 2076-2084.
- Douglas, N. J., White, D. P., Pickett, C. K., Weil, J. V., & Zwillich, C. W. (1982). Respiration during sleep in normal man. *Thorax*, 37, 840-844.
- Douglas, N. J., White, D. P., Weil, J. V., Pickett, C. K., Martin, R. J., Hudgel, D. W., et al. (1982). Hypoxic ventilatory response decreases during sleep in normal men. *Am Rev Respir Dis*, 125, 286-289.
- Duchna, H.-W. (2006). [Sleep-related breathing disorders--a second edition of the International Classification of Sleep Disorders (ICSD-2) of the American Academy of Sleep Medicine (AASM)]. *Pneumologie*, 60, 568-575.
- Eckert, D. J., & Malhotra, A. (2008). Pathophysiology of adult obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc*, 5, 144-153.
- Eckert, D. J., Jordan, A. S., Merchia, P., & Malhotra, A. (2007). Central sleep apnea: Pathophysiology and treatment. *Chest*, 131, 595-607.
- Endo, Y., Suzuki, M., Inoue, Y., Sato, M., Namba, K., Hasegawa, M., et al. (2008). Prevalence of complex sleep apnea among Japanese patients with sleep apnea syndrome. *Tohoku J Exp Med*, 215, 349-354.
- Farney, R. J., Walker, J. M., Cloward, T. V., & Rhondeau, S. (2003). Sleep-disordered breathing associated with long-term opioid therapy. *Chest*, 123, 632-639.
- Ficker, J. (2007). Neue Methoden der nasalen Überdrucktherapie bei der Schlafapnoe. *Pneumologie*, 4, 104-111.
- Findley, L., Unverzagt, M., Guchu, R., Fabrizio, M., Buckner, J., & Suratt, P. (1995). Vigilance and automobile accidents in patients with sleep apnea or narcolepsy. *Chest*, 108, 619-624.

- Franklin, K. A., Eriksson, P., Sahlin, C., & Lundgren, R. (1997). Reversal of central sleep apnea with oxygen. *Chest*, 111, 163-169.
- Galetke, W., Anduleit, N., Richter, K., Stieglitz, S., & Randerath, W. J. (2008). Comparison of automatic and continuous positive airway pressure in a night-by-night analysis: a randomized, crossover study. *Respiration*, 75, 163-169.
- Gastaut, H., Tassinari, C. A., & Duron, B. (1966). Polygraphic study of the episodic diurnal and nocturnal (hypnic and respiratory) manifestations of the Pickwick syndrome. *Brain Res*, 1, 167-186.
- Giles, T. L., Lasserson, T. J., Smith, B. H., White, J., Wright, J., & Cates, C. J. (2006). Continuous positive airways pressure for obstructive sleep apnoea in adults. *Cochrane Database Syst Rev*, 3, CD001106.
- Gilmartin, G. S., Daly, R. W., & Thomas, R. J. (2005). Recognition and management of complex sleep-disordered breathing. *Curr Opin Pulm Med*, 11, 485-493.
- Gould, G. A., Whyte, K. F., Rhind, G. B., Airlie, M. A., Catterall, J. R., Shapiro, C. M., et al. (1988). The sleep hypopnea syndrome. *Am Rev Respir Dis*, 137, 895-898.
- Gugger, M., Bögershausen, S., & Schäffler, L. (1993). Arousal responses to added inspiratory resistance during REM and non-REM sleep in normal subjects. *Thorax*, 48, 125-129.
- Guilleminault, C., Tilkian, A., & Dement, W. C. (1976). The sleep apnea syndromes. *Annu Rev Med*, 27, 465-484.
- Hall, M. J., Xie, A., Rutherford, R., Ando, S., Floras, J. S., & Bradley, T. D. (1996). Cycle length of periodic breathing in patients with and without heart failure. *Am J Respir Crit Care Med*, 154, 376-381.
- Hanly, P., & Zuberi-Khokhar, N. (1995). Daytime sleepiness in patients with congestive heart failure and Cheyne-Stokes respiration. *Chest*, 107, 952-958.
- Hanly, P., Zuberi, N., & Gray, R. (1993). Pathogenesis of Cheyne-Stokes respiration in patients with congestive heart failure. Relationship to arterial PCO₂. *Chest*, 104, 1079-1084.
- Hoffstein, V., & Slutsky, A. S. (1987). Central sleep apnea reversed by continuous positive airway pressure. *Am Rev Respir Dis*, 135, 1210-1212.
- Hudgel, D. W., Chapman, K. R., Faulks, C., & Hendricks, C. (1987). Changes in inspiratory muscle electrical activity and upper airway resistance during periodic breathing induced by hypoxia during sleep. *Am Rev Respir Dis*, 135, 899-906.
- Iber, C., Davies, S. F., Chapman, R. C., & Mahowald, M. M. (1986). A possible mechanism for mixed apnea in obstructive sleep apnea. *Chest*, 89, 800-805.
- Issa, F. G., & Sullivan, C. E. (1986). Reversal of central sleep apnea using nasal CPAP. *Chest*, 90, 165-171.
- Javaheri, S. (1999). A mechanism of central sleep apnea in patients with heart failure. *N Engl J Med*, 341, 949-954.
- Javaheri, S. (2006). Sleep disorders in systolic heart failure: a prospective study of 100 male patients. The final report. *Int J Cardiol*, 106, 21-28.
- Javaheri, S., Parker, T. J., Wexler, L., Michaels, S. E., Stanberry, E., Nishyama, H., et al. (1995). Occult sleep-disordered breathing in stable congestive heart failure. *Ann Intern Med*, 122, 487-492.

- Javaheri, S., Shukla, R., Zeigler, H., & Wexler, L. (2007). Central sleep apnea, right ventricular dysfunction, and low diastolic blood pressure are predictors of mortality in systolic heart failure. *J Am Coll Cardiol* , 49, 2028-2034.
- Johns, F. R., Strollo, P. J., Buckley, M., & Constantino, J. (1998). The influence of craniofacial structure on obstructive sleep apnea in young adults. *J Oral Maxillofac Surg* , 56, 596-603.
- Jung, R., & Kuhlo, W. (1965). Neurophysical studies of abnormal night sleep and the Pickwickian syndrome. *Prog Brain Res* , 18, 140-159.
- Kapsimalis, F., & Kryger, M. H. (2002). Gender and obstructive sleep apnea syndrome, part 1: Clinical features. *Sleep* , 25, 412-419.
- Khayat, R. N., Xie, A., Patel, A. K., Kaminski, A., & Skatrud, J. B. (2003). Cardiorespiratory effects of added dead space in patients with heart failure and central sleep apnea. *Chest* , 123, 1551-1560.
- Kushida, C. A.; Littner, M. R.; Morgenthaler, T.; Alessi, C. A.; Bailey, D.; Coleman, J.; Friedman, L.; Hirshkowitz, M.; Kapen, S.; Kramer, M.; Lee-Chiong, T.; Loubé, D. L.; Owens, J.; Pancer, J. P. & Wise, M. (2005). Practice parameters for the indications for polysomnography and related procedures: an update for 2005. *Sleep* , 28, 499-52
- Kuzniar, T., Pusalavidyasagar, S., Gay, P., & Morgenthaler, T. (2007). Natural course of complex sleep apnea-a retrospective study. *Sleep Breath* .
- Lahiri, S., Maret, K., & Sherpa, M. G. (1983). Dependence of high altitude sleep apnea on ventilatory sensitivity to hypoxia. *Respir Physiol* , 52, 281-301.
- Lanfranchi, P. A., Braghiroli, A., Bosimini, E., Mazzuero, G., Colombo, R., Donner, C. F., et al. (1999). Prognostic value of nocturnal Cheyne-Stokes respiration in chronic heart failure. *Circulation* , 99, 1435-1440.
- Lehman, S., Antic, N. A., Thompson, C., Catcheside, P. G., Mercer, J., & McEvoy, R. D. (2007). Central sleep apnea on commencement of continuous positive airway pressure in patients with a primary diagnosis of obstructive sleep apnea-hypopnea. *J Clin Sleep Med* , 3, 462-466.
- Lorenzi-Filho, G., Azevedo, E. R., Parker, J. D., & Bradley, T. D. (2002). Relationship of carbon dioxide tension in arterial blood to pulmonary wedge pressure in heart failure. *Eur Respir J* , 19, 37-40.
- Marin, J. M., Carrizo, S. J., Vicente, E., & N, A. G. (2005). Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet* , 365, 1046-1053.
- Marrone, O., Stallone, A., Salvaggio, A., Milone, F., Bellia, V., & Bonsignore, G. (1991). Occurrence of breathing disorders during CPAP administration in obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J* , 4, 660-666.
- Marti, S., Sampol, G., Muñoz, X., Torres, F., Roca, A., Lloberes, P., et al. (2002). Mortality in severe sleep apnoea/hypopnoea syndrome patients: impact of treatment. *Eur Respir J* , 20, 1511-1518.
- Meza, S., Giannouli, E., & Younes, M. (1998). Control of breathing during sleep assessed by proportional assist ventilation. *J Appl Physiol* , 84, 3-12.

- Meza, S., Mendez, M., Ostrowski, M., & Younes, M. (1998). Susceptibility to periodic breathing with assisted ventilation during sleep in normal subjects. *J Appl Physiol*, 85, 1929-1940.
- Millman, R. P., Redline, S., Carlisle, C. C., Assaf, A. R., & Levinson, P. D. (1991). Daytime hypertension in obstructive sleep apnea. Prevalence and contributing risk factors. *Chest*, 99, 861-866.
- Morgenthaler, T. I., Gay, P. C., Gordon, N., & Brown, L. K. (2007). Adaptive servoventilation versus noninvasive positive pressure ventilation for central, mixed, and complex sleep apnea syndromes. *Sleep*, 30, 468-475.
- Morgenthaler, T. I., Kagramanov, V., Hanak, V., & Decker, P. A. (2006). Complex sleep apnea syndrome: is it a unique clinical syndrome? *Sleep*, 29, 1203-1209.
- Naifeh, K. H., & Kamiya, J. (1981). The nature of respiratory changes associated with sleep onset. *Sleep*, 4, 49-59.
- Newman, A. B., Nieto, F. J., Guidry, U., Lind, B. K., Redline, S., Pickering, T. G., et al. (2001). Relation of sleep-disordered breathing to cardiovascular disease risk factors: the Sleep Heart Health Study. *Am J Epidemiol*, 154, 50-59.
- Nieto, F. J., Young, T. B., Lind, B. K., Shahar, E., Samet, J. M., Redline, S., et al. (2000). Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. Sleep Heart Health Study. *JAMA*, 283, 1829-1836.
- Oksenberg, A., Silverberg, D. S., Arons, E., & Radwan, H. (1999). The sleep supine position has a major effect on optimal nasal continuous positive airway pressure: relationship with rapid eye movements and non-rapid eye movements sleep, body mass index, respiratory disturbance index, and age. *Chest*, 116, 1000-1006.
- Onal, E., Burrows, D. L., Hart, R. H., & Lopata, M. (1986). Induction of periodic breathing during sleep causes upper airway obstruction in humans. *J Appl Physiol*, 61, 1438-1443.
- Osler, W. (1918). Principles and practice of medicine.
- Pape, H.-C. (1994, 2001). Rhythmen des Gehirns. In: Lehrbuch der Physiologie. R. Klinke und S. Silbernagel (Hrsg.). Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag, p. 732-742.
- Pusalavidyasagar, S. S., Olson, E. J., Gay, P. C., & Morgenthaler, T. I. (2006). Treatment of complex sleep apnea syndrome: a retrospective comparative review. *Sleep Med*, 7, 474-479.
- Rechtschaffen, A., & Kales, A. (1968). A Manual Of Standardized Terminology, Techniques And Scoring System For Sleep Stages Of Human Subjects. Los Angeles: UCLA Brain Information Service/Brain Research Institute.
- Scheid, P. (1994, 2001) Atmung. In: Lehrbuch der Physiologie. R. Klinke und S. Silbernagel (Hrsg.). Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag, p. 217-286.
- Sin, D. D., Fitzgerald, F., Parker, J. D., Newton, G., Floras, J. S., & Bradley, T. D. (1999). Risk factors for central and obstructive sleep apnea in 450 men and women with congestive heart failure. *Am J Respir Crit Care Med*, 160, 1101-1106.

- Solin, P., Jackson, D. M., Roebuck, T., & Naughton, M. T. (2002). Cardiac diastolic function and hypercapnic ventilatory responses in central sleep apnoea. *Eur Respir J*, 20, 717-723.
- Solin, P., Roebuck, T., Johns, D. P., Walters, E. H., & Naughton, M. T. (2000). Peripheral and central ventilatory responses in central sleep apnea with and without congestive heart failure. *Am J Respir Crit Care Med*, 162, 2194-2200.
- Sullivan, C. E., Issa, F. G., Berthon-Jones, M., & Eves, L. (1981). Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares. *Lancet*, 1, 862-865.
- Taasan, V. C., Block, A. J., Boysen, P. G., & Wynne, J. W. (1981). Alcohol increases sleep apnea and oxygen desaturation in asymptomatic men. *Am J Med*, 71, 240-245.
- Thalhofer, S., Dorow, P., & Meissner, P. (2000). Influence of Low-Flow Oxygen Supply on Sleep Architecture in Patients with Severe Heart Failure (NYHA III-IV) and Cheyne-Stokes Respiration. *Sleep Breath*, 4, 113-120.
- Thomas, R. J. (2005). Effect of added dead space to positive airway pressure for treatment of complex sleep-disordered breathing. *Sleep Med*, 6, 177-178.
- Thomas, R. J., Daly, R. W., & Weiss, J. W. (2005). Low-concentration carbon dioxide is an effective adjunct to positive airway pressure in the treatment of refractory mixed central and obstructive sleep-disordered breathing. *Sleep*, 28, 69-77.
- Thomas, R. J., Terzano, M. G., Parrino, L., & Weiss, J. W. (2004). Obstructive sleep-disordered breathing with a dominant cyclic alternating pattern--a recognizable polysomnographic variant with practical clinical implications. *Sleep*, 27, 229-234.
- Tilkian, A. G., Guilleminault, C., Schroeder, J. S., Lehrman, K. L., Simmons, F. B., & Dement, W. C. (1977). Sleep-induced apnea syndrome. Prevalence of cardiac arrhythmias and their reversal after tracheostomy. *Am J Med*, 63, 348-358.
- Tkacova, R., Niroumand, M., Lorenzi-Filho, G., & Bradley, T. D. (2001). Overnight shift from obstructive to central apneas in patients with heart failure: role of PCO₂ and circulatory delay. *Circulation*, 103, 238-243.
- Villaneuva, A. T. C., Buchanan, P. R., Yee, B. J., & Grunstein, R. R. (2005). Ethnicity and obstructive sleep apnoea. *Sleep Med Rev*, 9, 419-436.
- Warner, G., Skatrud, J. B., & Dempsey, J. A. (1987). Effect of hypoxia-induced periodic breathing on upper airway obstruction during sleep. *J Appl Physiol*, 62, 2201-2211.
- Weeß, R. K. (2000). Leitfaden für die Akkreditierung von Schlafmedizinischen Zentren der Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM). *Somnologie*, 4, 181-187.
- Wellman, A., Jordan, A. S., Malhotra, A., Fogel, R. B., Katz, E. S., Schory, K., et al. (2004). Ventilatory control and airway anatomy in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*, 170, 1225-1232.
- White, D. P. (2005). Pathogenesis of obstructive and central sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*, 172, 1363-1370.

-
- Xie, A., Rankin, F., Rutherford, R., & Bradley, T. D. (1997). Effects of inhaled CO₂ and added dead space on idiopathic central sleep apnea. *J Appl Physiol*, 82, 918-926.
- Xie, A., Skatrud, J. B., Puleo, D. S., Rahko, P. S., & Dempsey, J. A. (2002). Apnea-hypopnea threshold for CO₂ in patients with congestive heart failure. *Am J Respir Crit Care Med*, 165, 1245-1250.
- Yaggi, H. K., Concato, J., Kernan, W. N., Lichtman, J. H., Brass, L. M., & Mohsenin, V. (2005). Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death. *N Engl J Med*, 353, 2034-2041.
- Young, T., Palta, M., Dempsey, J., Skatrud, J., Weber, S., & Badr, S. (1993). The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med*, 328, 1230-1235.
- Young, T., Peppard, P. E., & Gottlieb, D. J. (2002). Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. *Am J Respir Crit Care Med*, 165, 1217-1239.

6.4 Abkürzungsverzeichnis

AHI	Apnoe-Hypopnoe-Index
AI	Apnoe-Index
APAP	AutoCPAP
BMI	Body-Maß-Index
CAI	Zentraler Apnoe-Index
CompSA	Komplexe Schlafapnoe
CompSAS	Komplexes Schlafapnoesyndrom
CompSAS(V2)	Patienten mit Komplexes Schlafapnoesyndrom bei Therapiekontrolle nach 3 Monaten
CPAP	Continuous Positive Airway Pressure
CSA	Zentrale Schlafapnoe
CSAS	Zentrales Schlafapnoesyndrom
CSR	Cheyne-Stokes-Atmung
DD	Differenzialdiagnostische Messung
EEG	Elektroencephalogramm
EKG	Elektrokardiogramm
EMG	Elektromyogramm
EOG	Elektrooculogramm
ESS	Epworth Sleepiness Scale
HI	Hypopnoe-Index
ICSA	Idiopathische zentrale Schlafapnoe
MMA	maxilläre oder mandibuläre Vorverlagerung
MTA	Medizinisch technische Assistentin
nCPAP	Nasal Continuous Positive Airway Pressure
nonCompSAS	Patienten ohne Komplexes Schlafapnoesyndrom
nonCompSAS(V2)	Patienten ohne Komplexes Schlafapnoesyndrom bei Therapiekontrolle nach 3 Monaten
nREM	non Rapid Eye Movement (Schlafstadien 1-4)
OSA	Obstruktive Schlafapnoe
OSAS	Obstruktives Schlafapnoesyndrom
OSAHS	Obstruktives Apnoe/Hypopnoe-Syndrom
paCO ₂	Arterieller Partialdruck für Kohlendioxid
pH	negativer Logarithmus der H ⁺ -Konzentration
paO ₂	arterieller Partialdruck für Sauerstoff
RDI	Respiratory-Disturbance-Index
REM	Rapid Eye Movement (Schlafstadium)
RERA	Respiratory effort-related
RR	Blutdruck nach Riva Rocci
SaO ₂	Arterielle Sauerstoffsättigung
SBAS	Schlafbezogene Atmungsstörungen
Th2	2. Therapienacht mit nCPAP
TIB	Time in Bed
TST	Total Sleep Time
UPPP	Uvulopalatopharyngoplastik
V1	Erstvorstellung
V2	Therapiekontrolle nach 3 Monaten
WASO	Wake after Sleep Onset

6.5 Curriculum Vitae

Persönliche Daten

Name: Sandra-Carmen Leistner
Wohnort: Ketzerbach 61, 35037 Marburg
Geburtsdatum/-ort: 07.05.1979 in Frankfurt am Main

Schulbildung

08.1990-05.1998 Humboldtgymnasium Bad Homburg
05.1998 Abitur

Ausbildung

10.1998-09.2001 Ausbildung zur Krankenschwester an der Agnes-Karll-Schule,
Frankfurt
09.2001 Staatliche Prüfung in der Krankenpflege

Studium

10.2001-09.2003 Studium der Humanmedizin an der Johann-Wolfgang von
Goethe-Universität in Frankfurt a.M.
03.2003 Ärztliche Vorprüfung
10.2003-11.2007 Studium der Humanmedizin an der Philipps Universität,
Marburg
11.2007 Ärztliche Prüfung
01.2008-09.2008 Promotion an der Philipps Universität Marburg

Beruf

18.12.2007 Erteilung der Approbation als Ärztin
Seit 1.10.2008 Assistenzärztin in der Chirurgie, Diakoniekrankenhaus Wehrda,
Marburg

6.6 Verzeichnis der akademischen Lehrer

Meine akademischen Lehrer in Frankfurt am Main waren die Damen und Herren

Professoren und Privatdozenten:

Bonzelius, Brader, Brandes, Brandt, Deller, Deppe, Klinke, Jork, Mäntele, Müller-Esterl

Meine akademischen Lehrer in Marburg waren die Damen und Herren Professoren und Privatdozenten:

Baum, Becker, Boudriot, Christiansen, Czubayko, Gerdes, Gotzen, Griss, Grzeschik, Gudermann, Jungclas, Kill, Krause, Krieg, Kroll, Maier, Moll, Müller, Mutters, Neubauer, Ortel, Radsak, Remschmidt, Renz, Richter, Schäfer, S. Schmidt, CM. Schmidt, Schrader, Vedder, Weiler, Werner, Wulf

6.7 Danksagung

Ich danke meinem Doktorvater Prof. Dr. Heinrich Becker für die interessante Themenstellung der vorliegenden Arbeit, das beständige Mitdenken und Einbringen von Ideen.

Mein ganz besonderer Dank gilt meinen engagierten Betreuern, die stets für mich erreichbar waren, sich Zeit nahmen und das Vorankommen meiner Promotion fortwährend unterstützt haben. Insbesondere danke ich Dipl.-Psych. Werner Cassel für die hervorragende Zusammenarbeit bei den statistischen Berechnungen und die weiterführenden Diskussionen. Wichtige Anregungen und konstruktive Ratschläge auf dem Gebiet der Medizin verdanke ich Dr. med. Sebastian Canisius. Tim Speicher danke ich für die wertvolle Unterstützung bei der Dateneingabe und für zahlreiche kritische formale Hinweise.

Für das Korrekturlesen danke ich ebenfalls Christian Schmidt.

Bei meinen Freunden, insbesondere meinen Mitbewohnern möchte ich mich für alles Mittragen und alle Ermutigung bedanken. Zahlreiche Begegnungen, Erlebnisse und das gemeinsame Engagement im Christus-Treff gaben mir im Studienalltag immer wieder den nötigen Halt.

Nicht zuletzt möchte ich meine tiefe Dankbarkeit meiner Familie gegenüber ausdrücken, auf deren Unterstützung und Verständnis ich mich jederzeit verlassen konnte und die mir nicht nur diese Arbeit, sondern mein gesamtes Studium ermöglicht haben.

6.8 Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Medizin Marburg zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel „Prävalenz des Komplexen Schlafapnoesyndroms“ im Schafmedizinischen Zentrum Marburg unter Leitung von Prof. Dr. Heinrich Becker mit Unterstützung durch Dipl.-Psych. Werner Cassel und Dr. med. Sebastian Canisius ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe. Ich habe bisher weder an einem in- oder ausländischen Medizinischen Fachbereich ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch die vorliegende oder eine andere Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Die vorliegende Arbeit wurde bisher in folgenden Publikationsorganen veröffentlicht:

Pneumonologie 2009; Vol. 63, S01; Komplexes Schlafapnoesyndrom: ein zeitstabiles Phänomen?

Sleep 2009; Vol. 32, Abstract Supplement, Abstract 0562, A185; A prospective polysomnographic study on the natural course of complex sleep apnea in 675 patients treated for obstructive sleep apnea

Marburg, den 19.06.2009